

1753

A2

P 03 00426

ANTIHIPERTENZÍV ÉS ANTI-ANGIOGÉN SZEREK TERÁPIÁS KOMBINÁCIÓJA

ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

ASTRAZENECA AB, S-151 85 Södertälje, Svédország

A bejelentés napja: 2001. 04. 02.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Elsőbbsége: 2000. 04. 05. (GB; 0008269.3)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB01/01522

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/74360 A1

K i v o n a t

A találmány tárgya egy anti-angiogén hatóanyag és egy antihipertenzív hatóanyag kombináció-ának felhasználása melegvérűek, köztük emberek angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére szánt gyógyszerkészítmények gyártásához.

A találmány továbbá egy anti-angiogén hatóanyag és egy antihipertenzív hatóanyag kombinációját tartalmazó gyógyászati készítményekre és gyógyszerkészletekre vonatkozik.

PK

P 03 00426

1753

Képviselő: Dr.Jalovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Miskolczi Mária ügyvéd

AR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

158/1216

ANTIHIPERTENZÍV ÉS ANTI-ANGIOGÉN SZEREK TERÁPIÁS KOMBINÁCIÓJA

ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

ASTRAZENECA AB, S-151 85 Södertälje, Svédország

Feltalálók:

CURWEN Jon Owen,

OGILVIE Donald James,

Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 2001. 04. 02.

Elsőbbsége: 2000. 04. 05. (GB; 0008269.3)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB01/01522

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/74360 A1

A találmány tárgya eljárás angiogenezissel járó betegségek vagy állapotok kezelésére oly módon, hogy a betegnek anti-angiogén és antihipertenzív hatóanyagot adunk be. A találmány továbbá anti-angiogén és antihipertenzív hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint anti-angiogén és antihipertenzív hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészletekre vonatkozik. A találmány tárgyát képezi továbbá az anti-angiogén és antihipertenzív hatóanyagok felhasználása melegvérűeken (köztük embereken) anti-angiogén hatást kifejtő gyógyszerkészítmények gyártásában.

Az angiogenezis (azaz az új véredények képződési folyamata) egy sor normális élettani folyamatban, köztük az embriófejlődésben, a sebgyógyulásban és a női szaporító szervrendszer működésében igen fontos szerepet játszik. Ugyanakkor azonban egyes betegségeket, így például a cukorbetegség-eredetű retinabántalmakat, pikkelysömört, rákot, reumás artritist, kásadaganat-képződést, Kaposi szarkómát és hemangiómát nemkívánt vagy kóros érképződés kíséri [Fan és mtsai: Trends Pharmacol. Sci. 16, 57-66 (1995); Folkman: Nature Medicine 1, 27-31 (1995)].

Az angiogenezist a belhámsejtek növekedésének elősegítése serkenti. Már több polipeptidről kimutatták, hogy in vitro körülmények között elősegítik a belhámsejtek növekedését; ezek közé tartozik többek között a savas és a bázikus fibroblaszt növekedési faktor (aFGF és bFGF), valamint a vaszkuláris endotélium növekedési faktor (VEGF). A VEGF az FGF-eknél specifikusabb növekedési faktor-hatást fejt ki a belhámsejtekre, ami a VEGF receptorának korlátozott kifejeződésével magyarázható. A közelmúltban végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a VEGF jelentősen serkenti a normális és a kóros angiogenezist [Jakeman és mtsai: Endocrinology 133, 848-859 (1993); Kolch és mtsai: Breast Cancer Research and Treatment 36, 139-155 (1995)], és fokozza az érpermeabilitást [Connolly és mtsai: J. Biol. Chem. 264, 20017-20024 (1989)]. A jelenlegi felfogás szerint az érpermeabilitás változása normál és kóros élettani folyamatokban egyaránt szerepet játszik [Cullinan-Bove és mtsai: Endocrino-

logy 133, 829-837 (1993); Senger és mtsai: Cancer and Metastasis Reviews 12, 303-324 (1993)].

A VEGF hatásainak antagonizálásától egy sor angiogenezissel és/vagy meg-növekedett érpermeabilitással járó betegség vagy állapot (például rák, cukorbeteg-ség, pikkelysömör, reumás artritisz, Kaposi szarkóma, hemangióma, akut és krónikus vesebetegségek, kásadaganat-képződés, artériás resztenózis, autoimmun betegsége-k, akut gyulladás, hegtúlképződés és összenövések, endometriózis, rendellenes méhvérzések és retinaér-burjánzással járó szembetegségek) kezelésében várható kedvező eredmény. Így például a VEGF működésének antagonizálása a VEGF antitesttel való blokkolása révén a tumornövekedés gátlását eredményezheti [Kim és mtsai: Nature 362, 841-844 (1993)].

A VEGF egy belső tirozin kináz aktivitással rendelkező receptorhoz, az úgyne-vezett receptor tirozin kinázhoz (RTK) kötődik. Az RTK-k fontos szerepet játszanak a biokémiai jelzések keresztülvitelében a sejtek plazmahártyáján. Ezek a transzmem-brán molekulák jellemzően egy sejten kívüli ligandum-megkötő domént tartalmaznak, amit a plazmamembránban lévő szegmens kapcsol egy sejten belüli tirozin kináz doménhoz. Amikor a receptorhoz ligandum kötődik, ennek hatására serkentődik a receptor tirozin kináz aktivitása, ami a receptoron és más sejten belüli molekulákon lévő tirozin maradékok foszforileződését eredményezi. A tirozin foszforilezettségében bekövetkező változások jelzéssorozatot indítanak meg, ami különféle sejtválaszokhoz vezet. Jelenleg már legalább 19 eltérő RTK alcsaládot ismerünk, amelyek az amino-savak szekvenciát tekintve egymás homológjai. Ezen alcsaládok egyikébe jelenleg az Flt-vel vagy Flt1-gyel jelölt fms-szerű tirozin kináz receptort, a KDR-rel (más jelölés szerint Flk-1-gyel) jelölt kináz inszert domén-tartalmú receptort, és egy további, Flt4-gyel jelölt fms-szerű tirozin kináz receptort sorolnak; ezek közül kettőről (éspedig az Flt-ről és a KDR-ről) mutatták ki, hogy nagy affinitással kötik meg a VEGF-et [De Vries és mtsai: Science 255, 989-991 (1992); Terman és mtsai: Biochem. Biophys.

Res. Comm. 187, 1579-1586 (1992)]. Ha ezekhez a heterológ sejtekben kifejezett receptorokhoz VEGF kötődik, ennek hatására megváltozik a sejtfehérjékben és a kalcium fluxusban lévő tirozin foszforilezettségi állapota.

VEGF receptor tirozin kináz inhibitor hatással rendelkező vegyületeket ismeret többek között a WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, WO 97/34876, WO 97/42187, WO 98/13354, WO 98/13350, WO 99/10349, WO 00/21955 és WO 00/47212 sz. nemzetközi közzétételi irat.

Normális állapotban az emlősök vérnyomása szoros szabályozás alatt áll. Ezt egy sor, egymással egyensúlyban lévő hatású mediátor komplex kölcsönhatása segíti elő. A szabályozó rendszer úgy működik, hogy ha az egyik mediátor szintje megváltozik, ennek hatását a többi mediátor úgy ellensúlyozza, hogy a vérnyomás értéke normális maradjon. [A vérnyomást szintentartó rendszerekről a következő közleményekben található átfogó ismertetés: Guyton és mtsai: Annual Review of Physiology 34, 13-46 (1972); Quan és mtsai: Pacing and Clinical Electrophysiology 20, 764-774 (1997)]. A vérnyomás szorosan szabályozott volta igen fontos biológiai tényező, mert a magas vérnyomás számos szív- és érrendszeri betegség vagy rendellenesség (így az agyvérzés, az akut szívizom-infarktus és a vese-elégtelenség) kiváltó oka.

Számos anyag fejt ki in vitro körülmények között olyan hatást a véredényekre, aminek alapján arra lehetne számítani, hogy ezek in vivo körülmények között hatást gyakorolnak a vérnyomásra. In vivo körülmények között azonban a vérnyomás természetes szabályozó mechanizmusa kiegyenlíti ezek esetleges hatásait, így a normális vérnyomás fennmarad.

Korábbi közleményekben utaltak már arra, hogy a VEGF és az FGF akut hatásokat gyakorol az értónusra. A VEGF in vitro körülmények között vizsgálva kutyák koszorúerén értágító hatást fejtett ki [Ku és mtsai: Am. J. Physiol. 265, H585-H592 (1993)], és csökkentette az éber patkányok vérnyomását [Yang és mtsai: J. Cardiovasc. Pharmacol. 27, 838-844 (1996)]. In vivo körülmények között azonban ezek a

hatások átmenetieknek bizonyultak. Yang és mtsai éber patkányokon végzett vizsgálataikban még igen nagy mennyiségű (250 µg/kg) VEGF beadása után is azt észlelték, hogy a vérnyomás 20 percen belül visszatért a normális értékre; kisebb dózisok használatakor a vérnyomás normalizálódása ennél lényegesen gyorsabban következett be. Hasonló jelenséget észleltek Boussairi és mtsai altatott patkányokon bFGF-fel végzett kísérleteikben: az állatok vérnyomása 15 µg/kg bFGF beadása után 30 percen belül visszatért a normális értékre [J. Cardiovasc. Pharmacol. 23, 99-102 (1994)]. Ezek a vizsgálatok azt is igazolják, hogy a növekedési faktor beadása után a szervezetben gyorsan tahifilaxis (vagy érzéketlenedés) alakul ki, így további növekedési faktor beadása a vérnyomásra már nem gyakorol hatást.

Korábban már azt is közölték, hogy az FGF-fel és VEGF-fel kiváltott értágulás mértéke legalább részben a nitrogén-oxid (NO) felszabadulásától függ, amit belhám eredetű relaxáns faktornak (EDRF) is neveznek [Morbidelli és mtsai: Am. J. Physiol. 270, H411-H415 (1996); Wu és mtsai: Am. J. Physiol. 271, H1087-H1093 (1996)].

A WO 98/28006 sz. nemzetközi közzétételi irat szerint terhes asszonyok rendszeresen magas vérnyomása a VEGF mennyiségét és/vagy aktivitását szabályozó hatóanyag beadásával kezelhető. A WO 00/13703 sz. nemzetközi közzétételi iratban a magas vérnyomás kezelésére angiogén faktorok (például VEGF) vagy agonistáik beadását javasolták.

Noha éber patkányoknak nagy mennyiségű VEGF-et beadva csak átmeneti vérnyomáscsökkenés érhető el, ami tahifilaxis miatt nem tartható fenn, meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy VEGF receptor tirozin kináz inhibitor ismételt (azaz egynél többszöri) beadása hosszantartóan megnöveli a patkányok vérnyomását, különösen akkor, ha krónikus kezelést alkalmazunk. Erre a felismerésre alapozva a találmány arra ad megoldást, hogyan idézhető elő melegvérűeken (köztük embereken) anti-angiogén hatás magas vérnyomás keltése nélkül.

A találmány tárgya tehát eljárás angiogenezissel járó betegségek vagy állapotok kezelésére oly módon, hogy a kezelendő melegvérűnek (például embernek) hatásos mennyiségű anti-angiogén hatóanyag és antihipertenzív hatóanyag kombinációját adjuk be.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya anti-angiogén hatóanyagok és antihipertenzív hatóanyagok kombinációjának felhasználása melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére szánt gyógyszerkészítmények gyártásához.

Egy további szempont szerint a találmány melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére alkalmas, anti-angiogén hatóanyagot és antihipertenzív hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya eljárás anti-angiogén és/vagy érpermeabilitást csökkentő hatás előidézésére melegvérűeken (köztük embereken) oly módon, hogy a kezelendő melegvérűnek egy anti-angiogén hatóanyag és egy antihipertenzív hatóanyag kombinációjának hatásos mennyiségét adjuk be.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya anti-angiogén hatóanyagok és antihipertenzív hatóanyagok kombinációjának felhasználása melegvérűeken (köztük embereken) anti-angiogén és/vagy érpermeabilitást csökkentő hatást előidéző gyógyszerkészítmények gyártásához.

Egy további szempont szerint a találmány melegvérűeken (köztük embereken) anti-angiogén és/vagy érpermeabilitást csökkentő hatást kifejtő, anti-angiogén hatóanyagot és antihipertenzív hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Egy további szempont szerint a találmány olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek

- a) egy anti-angiogén hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját,
- b) egy antihipertenzív hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját, és
- c) adott esetben gyógyászati célokra alkalmas hordozóanyagot vagy hígítószer tartalmaznak.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya eljárás anti-angiogén hatás előidézését igénylő melegvérűek (köztük emberek) kezelésére oly módon, hogy a kezelést igénylő melegvérűnek

- a) adott mennyiségű első vegyületet, és pedig egy anti-angiogén hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját vagy a felsoroltak bármelyikét tartalmazó gyógyászati készítményt, és
 - b) adott mennyiségű második vegyületet, és pedig egy antihipertenzív hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját vagy a felsoroltak bármelyikét tartalmazó gyógyászati készítményt
- adunk be együtt vagy váltakozva, mimellett az utóbbi esetben az először beadott vegyület akár az a), akár a b) pontban meghatározott lehet.

Egy további szempont szerint a találmány melegvérűeken (köztük embereken) anti-angiogén és/vagy érpermeabilitást csökkentő hatás előidézésére alkalmas gyógyszerkészletre vonatkozik, ami

- a) egy anti-angiogén hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját vagy a felsoroltak bármelyikét tartalmazó gyógyászati készítményt,
- b) egy antihipertenzív hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját vagy a felsoroltak bármelyikét tartalmazó gyógyászati készítményt, és
- c) az a) és b) pontban felsoroltak befogadására szolgáló tartályokat tartalmaz.

Miként már közöltük, a jelenlegi felfogás szerint a VEGF és FGF által kiváltott értágulás mértéke nitrogén-oxid-függő. Ezért - anélkül, hogy találmányunkat elméleti megfontolásokra kívánnánk korlátozni - feltételezzük, hogy a VEGF-inhibítorok által előidézett vérnyomásnövekedés mértéke is függ a nitrogén-oxid-szint változásától.

Egy további szempont szerint tehát a találmány tárgya eljárás angiogenezissel járó betegségek vagy rendellenességek kezelésére oly módon, hogy a kezelésre szoruló melegvérűnek egy, a nitrogén-oxid szintet befolyásoló anti-angiogén hatóanyag és egy antihipertenzív hatóanyag kombinációjának hatásos mennyiségét adjuk be.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya a nitrogén-oxid szintet befolyásoló anti-angiogén hatóanyagok és antihipertenzív hatóanyagok kombinációjának felhasználása melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére szánt gyógyszerkészítmények gyártásához.

Egy további szempont szerint a találmány melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére alkalmas, a nitrogén-oxid szintet befolyásoló anti-angiogén hatóanyagot és antihipertenzív hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya eljárás angiogenezissel járó betegségek vagy rendellenességek kezelésére oly módon, hogy a kezelendő melegvérűnek (például embernek) egy a tirozin kinázok jelzésmegindító funkcióját gátló anti-angiogén hatóanyag és egy antihipertenzív hatóanyag kombinációjának hatásos mennyiségét adjuk be.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya a tirozin kinázok jelzésmegindító funkcióját gátló anti-angiogén hatóanyagok és antihipertenzív hatóanyagok kombinációjának felhasználása melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére szánt gyógyszerkészítmények gyártásához.

Egy további szempont szerint a találmány melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére alkalmas, a tirozin kinázok jelzésmegindító funkcióját gátló anti-angiogén hatóanyagot és antihipertenzív hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A "tirozin kinázok" megjelölésen a receptor tirozin kinázokat és a sejten belüli tirozin kinázokat egyaránt értjük.

A receptor tirozin kinázok közé tartoznak például a következő növekedési faktorok receptorai: VEGF, FGF, epidermisz növekedési faktor, inzulinszerű növekedési faktor, inzulin, hepatocita növekedési faktor és vérlemezke-eredetű növekedési faktor.

A belső (saját) tirozin kináz aktivitással rendelkező receptorok és az asszociált tirozin kinázokat aktiváló receptorok (például az inzulin receptorok) egyaránt a receptor tirozin kinázok közé tartoznak.

A sejten belüli tirozin kinázok közé tartozik többek között az src és a fokális adhézió kináz (FAK).

A tirozin kinázok aktivitása többféle módon gátolható, amelyek közül példaként a következőket említjük meg: a tirozin kináz aktivitásának inhibeálása, és a ligandum receptorhoz való kötődésének meggátlása például antitest felhasználásával, receptor antagonistá felhasználásával vagy a kináz konformációjának megváltoztatásával (így allosztérikus helyhez kötődő vegyület felhasználásával).

A tirozin kinázok jelzésmegindító funkciója a tirozin kináz szintjén is gátolható, ez a funkció azonban a jelzés tovaterjedési útjának távolabbi pontján is gátolható olyan komponens aktivitásának módosításával, ami a tirozin kináz aktiválása révén kerül aktív állapotba.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya eljárás angiogenezissel járó betegségek vagy rendellenességek kezelésére oly módon, hogy a kezelendő melegvérűnek (például embernek) egy az érrendszeri hatásokkal rendelkező tirozin kinázok

aktivitását módosító anti-angiogén hatóanyag és egy antihipertenzív hatóanyag kombinációjának hatásos mennyiségét adjuk be.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya az érrendszeri hatásokkal rendelkező tirozin kinázok aktivitását módosító anti-angiogén hatóanyagok és antihipertenzív hatóanyagok kombinációjának felhasználása melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére szánt gyógyszerkészítmények gyártásához.

Egy további szempont szerint a találmány melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére alkalmas, az érrendszeri hatásokkal rendelkező tirozin kinázok aktivitását módosító anti-angiogén hatóanyagot és antihipertenzív hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Az érrendszeri hatásokkal rendelkező tirozin kinázok közé tartoznak például a következő növekedési faktorok receptorai: VEGF, FGF, epidermisz növekedési faktor, inzulinszerű növekedési faktor, inzulin, hepatocita növekedési faktor és vérlemező-eredetű növekedési faktor.

Egy további szempont szerint tehát a találmány tárgya eljárás angiogenezissel járó betegségek vagy rendellenességek kezelésére oly módon, hogy a kezelésre szoruló melegvérűnek egy, a nitrogén-oxid szintet befolyásoló tirozin kináz inhibitor és egy antihipertenzív hatóanyag kombinációjának hatásos mennyiségét adjuk be.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya a nitrogén-oxid szintet befolyásoló tirozin kináz inhibitorok és antihipertenzív hatóanyagok kombinációjának felhasználása melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére szánt gyógyszerkészítmények gyártásához.

Egy további szempont szerint a találmány melegvérűek (köztük emberek) angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére alkalmas, a nit-

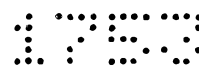
rogén-oxid szintet befolyásoló tirozin kináz inhibitor és antihipertenzív hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A nitrogén-oxid szintet befolyásoló tirozin kinázok közé tartozik a VEGF receptor és az FGF receptor.

A hatóanyagok találmány szerinti kombinációját váltakozva vagy egyszerre adhatjuk be. Ha a hatóanyagokat váltakozva adagoljuk, az elsőként beadott hatóanyag akár az anti-angiogén hatóanyag, akár az antihipertenzív hatóanyag lehet.

Az "antihipertenzív hatóanyag" megjelölésen általánosságban értünk minden vérnyomáscsökkentő hatóanyagot. Az antihipertenzív hatóanyagok számos válfaja ismert, amelyek közül példaként a kalciumcsatorna-blokkolókat, az angiotenzin átalakító enzim-inhibitorokat (ACE-inhibitorokat), az angiotenzin II receptor antagonistákat (A-II antagonistákat), a diuretikumokat, a β -adrenerg receptor blokkolókat (β -blokkolókat), az értágítókat és az α -adrenerg receptor blokkolókat (α -blokkolókat) említjük meg. A találmány szerinti célra az antihipertenzív hatóanyagok bármelyikét felhasználhatjuk. Az egyes osztályokba tartozó, a találmány szerint felhasználható antihipertenzív anyagok például a következők lehetnek (a hatóanyag neve után zárójelben a hatóanyagot ismertető szabadalom országjelzetét és számát is megadjuk):

Kalciumcsatorna-blokkolók: amlodipin (US 4 572 909), bepridil (US 3 962 238 /30 577 számon újra kiadva/), klentiazem (US 4 567 175), diltiazem (US 3 562 257), fendilin (US 3 262 977), gallopamil (US 3 261 859), mibefradil (US 4 808 605), prenilamin (US 3 152 173), szemotiadil (US 4 786 635), terodilin (US 3 371 014), verapamil (US 3 261 859), aranidipin (US 4 446 325), barnidipin (US 4 220 649), benidipin (EP 106 275), cilnidipin (US 4 672 068), efonidipin (US 4 885 284), elgodipin (US 4 952 592), felodipin (US 4 264 611), izradipin (US 4 466 972), lacidipin (US 4 801 599), lerkanidipin (US 4 705 797), manidipin (US 4 892 875), nikardipin (US 3 985 758), nifedipin (US 3 485 847), nilvadipin (US 4 338 322), nimodipin (US 3 799 934), nizoldipin (US 4 154 839), nitrendipin (US 3 799 934), cinnarizin (US

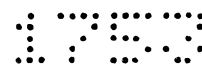


2 882 271), flunarizin (US 3 773 939), lidoflazin (US 3 267 104), lomerizin (US 4 663 325), benciklán (HU 151 865), etafenon (DE 1 265 758) és perhexilin (GB 1 025 578).

ACE-inhibitorok: alacepril (US 4 248 883), benazepril (US 4 410 520), kaptopril (US 4 046 889 és 4 105 776), ceronapril (US 4 452 790), delapril (US 4 385 051), enalapril (US 4 374 829), foszinopril (US 4 337 201), imidapril (US 4 508 727), lizinopril (US 4 555 502), moveltipril (BE 893 553), perindopril (US 4 508 729), kvinapril (US 4 344 949), ramipril (US 4 587 258), spirapril (US 4 470 972), temokapril (US 4 699 905) és trandolapril (US 4 933 361).

A-II antagonisták: kandeszartan (US 5 196 444), eprosartan (US 5 185 351), irbeszartan (US 5 270 317), loszartan (US 5 138 069) és valsartan (US 5 399 578).

β -blokkolók: acebutolol (US 3 857 952), alprenolol (NL 6 605 692), amoszulolol (US 4 217 305), arotinolol (US 3 932 400), atenolol (US 3 663 607 és 3 836 671), befunolol (US 3 853 923), betaxolol (US 4 252 984), bevantolol (US 3 857 891), biszoprolol (US 4 258 062), bopindolol (US 4 340 541), bukumolol (US 3 663 570), bufetolol (US 3 723 476), bufuralol (US 3 929 836), bunitrolol (US 3 541 130), bupranolol (US 3 309 406), butidrin-hidroklorid (FR 1 390 056), butofilolol (US 4 302 601), karazolol (DE 2 240 599), karteolol (US 3 910 924), karvedilol (US 4 503 067), celiprolol (US 4 034 009), cetamolol (US 4 059 622), kloranolol (DE 2 213 044), dilevalol [Clifton és mtsai: Journal of Medicinal Chemistry 25, 670 (1982)], epanolol (US 4 167 581), indenolol (US 4 045 482), labetalol (US 4 012 444), levobunolol (US 4 463 176), mepindolol [Seeman és mtsai: Helv. Chim. Acta 54, 2411 (1971)], metipranolol (CZ 128 471), metoprolol (US 3 873 600), moprolol (US 3 501 769), nadolol (US 3 395 267), nadoxolol (US 3 819 702), nebivalol (US 4 654 362), nipradilol (US 4 394 382), oxprenolol (GB 1 077 603), penbutolol (US 3 551 493), pindolol (CH 469 002 és 472 404), praktolol (US 3 408 387), pronetalol (GB 909 357), propranolol (US 3 337 628 és 3 520 919), szotalol [Uloth és mtsai: Journal of Medicinal Chemistry



9, 88 (1966)], szulfinalol (DE 2 728 641), talinolol (US 3 935 259 és 4 038 313), tertatolol (US 3 960 891), tilizolol (US 4 129 565), timolol (US 3 655 663), toliprolol (US 3 432 545) és xibenolol (US 4 018 824).

α -blokkolók: amoszulatol (US 4 217 305), arotinolol (a korábban leírtak szerint előállítható vegyület), dapiprazol (US 4 252 721), doxazoszin (US 4 188 390), fenspidin (US 3 399 192), indoramin (US 3 527 761), labetolol, naftopidil (US 3 997 666), nicergolin (US 3 228 943), prazoszin (US 3 511 836), tamszuloszin (US 4 703 063), tolazolin (US 2 161 938), trimazoszin (US 3 669 968) és yohimbin (természetes forrásaiból ismert módszerekkel kivonható vegyület).

Az "értágítók" megjelölésen az agyi értágító, koszorúér-tágító és perifériás értágító hatóanyagokat egyaránt értjük. Az agyi értágítók például a következők lehetnek: benciklán (a korábbiakban közöltek szerint előállítható vegyület), cinnarizin (a korábbiakban közöltek szerint előállítható vegyület), citikolin [természetes forrásaiból Kennedy és mtsai módszerével elkülöníthető vagy Kennedy és mtsai módszerével szintetizálható vegyület; lásd J. Am. Chem. Soc. 77, 250 (1955) és J. Biol. Chem. 222, 185 (1956)], ciklandelát (US 3 663 597), ciklonikát (DE 1 910 481), di-izopropil-amin-diklór-acetát (GB 862 248), eburnamonin [Hermann és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 101, 1540 (1979)], faszudil (US 4 678 783), fenoxedil (US 3 818 021), flunarizin (US 3 773 939), ibudilaszt (US 3 850 941), ifenprodil (US 3 509 164), lomerizin (US 4 663 325), nafronil (US 3 334 096), nikametát [Blicke és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 64, 1722 (1942)], nicergolin (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), nimo-dipin (US 3 799 934), papaverin [Goldberg: Chem. Prod. Chem. News 17, 371 (1954)], pentifillin (DE 860 217), tinofedrin (US 3 767 675), vinkamin (US 3 770 724), vinpocetin (US 4 035 750) és vikvidil (US 2 500 444).

Koszorúér-tágítók: amotrifen (US 3 010 965), bendazol [Feitelson és mtsai: J. Chem. Soc. 2426 (1958)], benfurodil hemiszukcinát (US 3 355 463), benziodaron (US 3 012 042), kloracizin (GB 740 932), kromonar (US 3 282 938), klobenfural (GB

1 160 925), klonitrát [propándiolból ismert módszerekkel előállítható vegyület, lásd például Annalen 155, 165 (1870)], klorikromen (US 4 452 811), dilazep (US 3 532 685), dipiridamol (GB 807 826), droprenilamin (DE 2 521 113), efloxát (GB 803 372 és 824 547), eritritil-tetranitrát (eritrit nitrálásával ismert módon előállítható vegyület), etafenon (DE 1 265 758), fendilin (US 3 262 977), floredil (DE 2 020 464), ganglefen (SU 115 905), hexösztrol-bisz(β -dietil-amino-etil)-éter [Lowe és mtsai: J. Chem. Soc. 3286 (1951)], hexobenid (US 3 267 103), itramin-tozilát (SE 168 308), khellin [Baxter és mtsai: J. Chem. Soc. S30 (1949)], lidoflazin (US 3 267 104), mannit hexanitrát (mannit nitrálásával ismert módon előállítható vegyület), medibazin (US 3 119 826), nitroglicerín, pentaeritrit tetranitrát (pentaeritrit nitrálásával ismert módon előállítható vegyület), pentritinol (DE 638 422 és 638 423), perhexilin (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), pimefillin (US 3 350 400), prenilamin (US 3 152 173), propatil nitrát (FR 1 103 113), trapidil (DDR 55 956), trikromil (US 2 769 015), trimetazidin (US 3 262 852), trolnitrát foszfát (trietanol-amin nitrálásával, majd foszforsavas lecsapással ismert módon előállítható vegyület) és visznadin (US 2 816 118 és 2 980 699).

Perifériás értágítók: alumínium nikotinát (US 2 970 082), bametán [Corrigan és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 67, 1894 (1945)], benciklán (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), betahisztin [Walter és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 63, 2771 (1941)], bradikinin [Hamburg és mtsai: Arch. Biochem. Biophys. 76, 252 (1958)], brovinkamin (US 4 146 643), bufeniód (US 3 542 870), buflomedil (US 3 895 030), butalamin (US 3 338 899), cetiedil (FR 1 460 571), ciklonikát (DE 1 910 481), cinepazid (BE 730 345), cinnarizin (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), ciklandelát (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), di-izopropil-amin-diklór-acetát (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület),eledoizin (GB 984 810), fenoxedil (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), flunarizin (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), hepronikát (US 3 384 642), ifenprodil (a korábban közöl-

tek szerint előállítható vegyület), iloproszt (US 4 692 464), inozit-niacinát [Badgett és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 69, 2907 (1947)], izoxszuprin (US 3 056 836), kallidin [Nicolaides és mtsai: Biochem. Biophys. Res. Commun. 6, 210 (1961)], kallikrein (DE 1 102 973), moxiszilit (DE 905 738), nafronil (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), nikametát (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), nicergolin (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), nikofuranóz (CH 366 523), nilidrin (US 2 661 372 és 2 661 373), pentifillin (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület), pentoxifillin (US 3 422 107), piribedil (US 3 299 067), prosztoglandin E₁ [Budaveri (szerk.): Merck Index 12. kiadás 1353. oldal (New Jersey, 1996)], szuloktidil (DE 2 334 404), tolazolin (US 2 161 938) és xantanol-niacinát (DE 1 102 750 vagy Korbonits és mtsai: Acta Pharm. Hung. 38, 98 (1968)).

A diuretikumok például a következők lehetnek: diuretikus hatású benzotiadiazin-származékok, diuretikus hatású szerves higanyvegyületek, diuretikus hatású purinvegyületek, diuretikus hatású szteroidok, diuretikus hatású szulfonamid-származékok, diuretikus hatású uracilvegyületek és egyéb diuretikumok, például amanozin (AT 168 063), amilorid (BE 639 386), arbutin [Tschitschibabin és mtsai: Annalen 479, 303 (1930)], klorazanil (AT 168 063), etakrinsav (US 3 255 241), etozolin (US 3 072 653), hidrakarbazin (GB 856 409), izoszorbid (US 3 160 641), mannit, metokalkon [Freundenberg és mtsai: Ber. 90, 957 (1957)], muzolimin (US 4 018 890), perhexilin (a korábban közöltek szerint előállítható vegyület) tikrinafen (US 3 758 506), triamteren (US 3 081 230) és karbamid.

A diuretikus hatású benzotiadiazin-származékok például a következők lehetnek: altiazid (GB 902 658), bendroflumetiazid (US 3 392 168), benztiazid (US 3 440 244), benzilhidroklórtiazid (US 3 108 097), butiazid (GB 861 367 és 885 078), klórtiazid (US 2 809 194 és 2 937 169), klórtalidon (US 3 055 904), ciklopentiazid (BE 587 225), ciklotiazid [Whitehead és mtsai: J. Org. Chem. 26, 2814 (1961)], epitiazid (US 3 009 911), etiazid (GB 861 367), fenkvizon (US 3 870 720), indapamid (US

3 565 911), hidroklorotiazid (US 3 164 588), hidroflumetiazid (US 3 254 076), metilklotiazid [Close és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 82, 1132 (1960)], metrikrán (FR M2790 és 1 365 504), metolazon (US 3 360 518), paraflutizid (BE 620 829), politiazid (US 3 009 911), kvinetazon (US 2 976 289), teklotiazid [Close és mtsai: J. Am. Chem. Soc. 82, 1132 (1960)] és triklórmétiazid [deStevens és mtsai: Experientia 16, 113 (1960)].

A diuretikus hatású szulfonamid-származékok például a következők lehetnek: acetazolamid (US 2 554 816), ambusid (US 3 188 329), azoszemid (US 3 665 002), bumetanid (US 3 806 534), butazolamid (GB 769 757), klóraminofenamid (US 2 809 194, 2 965 655 és 2 965 656), klofenamid [Olivier: Rec. Trav. Chim. 37, 307 (1918)], klopamid (US 3 459 756), klorexolon (US 3 183 243), diszulfamid (GB 851 287), etozolamid (GB 795 174), furoszemid (US 3 058 882), mefrusid (US 3 356 692), metazolamid (US 2 783 241), piretanid (US 4 010 273), torszemid (US 4 018 929), tripamid (JP 73 05 585) és xipamid (US 3 567 777).

A találmány szerinti célokra az antihipertenzív hatóanyagokat és azok gyógyszer-szerűen alkalmazható sóit előgyógyszer-formában, hidrátok formájában vagy szolvátok formájában is felhasználhatjuk. Oltalmi igényünk az ezeket tartalmazó készítményekre, gyógyszerkészletekre és felhasználásokra is kiterjed.

Antihipertenzív hatóanyagokként előnyösen kalciumcsatorna-blokkolókat, A-II antagonistákat, ACE-inhibitorokat és β -blokkolókat használhatunk.

Antihipertenzív hatóanyagokként célszerűen ACE-inhibitorokat, különösen előnyösen lizinoprilt és kaptoprilt használhatunk.

A jelenleírásban felsorolt antihipertenzív hatóanyagok túlnyomó többsége kereskedelmi forgalomban beszerezhető vegyület. A kereskedelmi forgalomban be nem szerezhető vegyületek ismert módszerekkel - köztük a korábban felsorolt közleményekben és szabadalmi leírásokban megadott módon - állíthatók elő.

Anti-angiogén hatóanyagként minden olyan anyagot felhasználhatunk, ami gátolja az új véredények növekedését és fennmaradását. Az anti-angiogén anyagok számos válfaja ismert, amelyek közül példaként a növekedési faktorok működését gátló anyagokat, az invázióellenes szereket és az ércélző szereket említjük meg.

A növekedési faktorok működését gátló anti-angiogén hatóanyagok például a következők lehetnek:

- (i) receptor antagonisták, például anti-VEGF receptor antitestek (Genentech, 2 213 833 sz. kanadai szabadalmi bejelentés);
- (ii) protein kináz C inhibitorok;
- (iii) tirozin kináz inhibitorok, például VEGF receptor tirozin kináz inhibitorok, így SU 5416 (Sugen; WO 96/40116 sz. nemzetközi közzétételi irat);
- (iv) a Tie-1 és/vagy Tie-2 receptor jelzésmegindítását módosító anyagok; és
- (v) fehérjekifejeződést gátló anyagok, például a VEGF kifejeződését gátló anyagok, így RPI 4610 (Ribozyme, US 4 987 071).

Az invázióellenes szerekek közé tartoznak a mátrix metalloproteináz inhibitorok, az urokináz plazminogén aktivátor receptor antagonisták és az urokináz plazminogén aktivátor inhibitorok. A mátrix metalloproteináz inhibitorok például a következők lehetnek: prinomasztat (Agouron, US 5 753 653), ilomasztat (Glycomed, WO 92/9556 sz. nemzetközi közzétételi irat), marimasztat (British Biotechnology, WO 94/2447 sz. nemzetközi közzétételi irat) és batimasztat (British Biotechnology, WO 90/5719 sz. nemzetközi közzétételi irat). Az urokináz plazminogén aktivátor receptor antagonisták közül példaként a WO 96/40747 és WO 00/01802 sz. nemzetközi közzétételi iratban felsorolt vegyületeket, míg az urokináz plazminogén aktivátor inhibitorok közül példaként a WO 00/05245 sz. nemzetközi közzétételi iratban felsorolt vegyületeket említjük meg.

Az ércélző szerekek például a következők lehetnek: kombretasztatin A4 (Bristol Myers Squibb, US 4 996 237), továbbá a WO 99/02166 és WO 00/40529 sz. nemzet-

közi közzétételi iratban felsorolt vegyületek. Különösen előnyös érkárosító szer a WO 99/02166 sz. nemzetközi közzétételi irat 1. példájában ismertetett N-acetil-kolchinel-O-foszfát.

Az egyéb anti-angiogén hatóanyagok közül a következőket említjük meg: AE 941 vagy neovasztat (cápaporcából elkülönített hatóanyag, lásd Aeterna: US 5 618 925, 5 985 839 és 6 025 334), talidomid (Celgene, US 5 463 063) és vitaxin vagy LM609 [anti-integrin antitest, lásd Cell 79, 1157-1164 (1994)].

Az anti-angiogén hatóanyagok előnyös képviselői a növekedési faktorok hatásait gátló szerek, ezek közül is elsősorban a tirozin kináz inhibitorok. Kiemelkedően előnyösek a VEGF receptor tirozin kináz inhibitorok.

A VEGF receptor tirozin kináz inhibitorok előnyös képviselői a WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, WO 97/34876, WO 97/42187, WO 98/13354, WO 98/13350, WO 99/10349, WO 00/21955 és WO 00/47212 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett vegyületek.

A VEGF receptor tirozin kináz inhibitorok különösen előnyös képviselői a WO 00/47212 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett (I) általános képletű vegyületek, továbbá azok gyógyászatilag alkalmazható sói, szolvátjai és előgyógyszer-formái - a képletben

a **C** gyűrű 8-, 9-, 10-, 12- vagy 13-tagú, biciklusos vagy triciklusos, telített vagy telítetlen, aromás vagy nemaromás, adott esetben 1-3 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot is tartalmazó gyűrűs csoportot jelent;

Z vegyértékkötést vagy -O-, -NH-, -S- vagy -CH₂- csoportot jelent;

n értéke 0 és 5 közötti egész szám;

m értéke 0 és 3 közötti egész szám;

R² jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy 1-3 szénatomos alkil-szulfanil-csoport, vagy -NR³R⁴ általános képletű csoport, amelyben R³ és R⁴ egymástól füg-

getlenül hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R^5-X^1 - általános képletű csoport, amelyben X^1 vegyértékkötést vagy -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- vagy -NR¹⁰- képletű csoportot jelent [az utóbbi képletekben R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ és R¹⁰ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel], és R⁵ a következő (1)-(22) pontban felsorolt csoportokat jelenti:

(1) hidrogénatom, oxiranyl-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport, amihez adott esetben egy vagy több hidroxil-, fluor-, klór-, bróm- és/vagy a-mino-szubsztituens kapcsolódhat;

(2) 1-5 szénatomos alkil-X²-C(O)R¹¹ képletű csoport, amelyben X² -O- vagy -NR¹²- csoportot jelent [az utóbbiban R¹² hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel], és R¹¹ 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy -NR¹³R¹⁴ vagy -OR¹⁵ képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R¹³, R¹⁴ és R¹⁵ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-5 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(3) 1-5 szénatomos alkil-X³-R¹⁶ képletű csoport, amelyben X³ -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- vagy -NR²¹- képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ és R²¹ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel], és R¹⁶ jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, ciklopentil-csoport, ciklohexil-csoport vagy 1-2 oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó 5-6 tagú telített heterociklusos csoport, ahol az 1-3 szénatomos alkilcsoportokhoz adott esetben egy vagy két oxo-, hidroxil-, halogén- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituens kapcsolódhat, és a gyűrűs csoportok adott esetben egy vagy két azonos vagy eltérő szubsztituenst, éspedig halogénatomot, oxo-, hidroxil-, ciano-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos

hidroxi-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkoxi-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkoxi)- és/vagy $(-O-)_f(1-4 \text{ szénatomos alkil})_g$ -D-gyűrű képletű csoportot hordozhatnak (az utóbbi képletben f értéke 0 vagy 1, g értéke 0 vagy 1, és a D gyűrű 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat);

(4) 1-5 szénatomos alkil- X^4 -(1-5 szénatomos alkil)- X^5 - R^{22} képletű csoport, amelyben X^4 és X^5 egymástól függetlenül -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- vagy -NR²⁷- képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ és R²⁷ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel], és R²² jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoport;

(5) R²⁸ csoport, ahol R²⁸ a molekula további részéhez nitrogénatomon vagy szénatomon keresztül kapcsolódó, 1-2 oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, ami adott esetben egy vagy két azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatomot, oxo-, hidroxil-, ciano-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxi-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkoxi-, di-(1-4

szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkoxi)- és/vagy $(-O)_f$ -(1-4 szénatomos alkil) $_g$ -D-gyűrű képletű csoportot hordozhat (az utóbbi képletben f értéke 0 vagy 1, g értéke 0 vagy 1, és a D gyűrű 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat);

(6) 1-5 szénatomos alkil- R^{28} képletű csoport, amelyben R^{28} jelentése a fenti;

(7) 2-5 szénatomos alkenil- R^{28} képletű csoport, amelyben R^{28} jelentése a fenti;

(8) 2-5 szénatomos alkinil- R^{28} képletű csoport, amelyben R^{28} jelentése a fenti;

(9) R^{29} képletű csoport, amelyben R^{29} piridoncsoportot, fenilcsoportot vagy a molekula további részéhez szénatomon vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, 1-3 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó 5-6 tagú aromás heterociklusos csoportot jelent, és a felsorolt csoportok bármelyikéhez adott esetben legföljebb 5 azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom, hidroxil-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos hidroxil-alkoxi-, karboxil-, trifluor-metil-, ciano-, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{32}C(O)R^{33}$ és/vagy $(-O)_f$ -(1-4 szénatomos alkil) $_g$ -D-gyűrű képletű csoport kapcsolódhat [az utóbbi képletekben R^{30} , R^{31} , R^{32} és R^{33} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot jelent, f értéke 0 vagy 1, g értéke 0 vagy 1, és a D gyűrű 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat);

(10) 1-5 szénatomos alkil- R^{29} képletű csoport, amelyben R^{29} jelentése a fenti;

(11) 2-5 szénatomos alkenil- R^{29} képletű csoport, amelyben R^{29} jelentése a fenti;

(12) 2-5 szénatomos alkinil- R^{29} képletű csoport, amelyben R^{29} jelentése a fenti;

(13) 1-5 szénatomos alkil- X^6 - R^{29} képletű csoport, amelyben R^{29} jelentése a fenti, és X^6 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂-

vagy $-NR^{38}$ - képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} és R^{38}

egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(14) 2-5 szénatomos alkenil- X^7-R^{29} képletű csoport, amelyben R^{29} jelentése a fenti, és X^7 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂-

vagy $-NR^{43}$ - képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} és R^{43}

egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(15) 2-5 szénatomos alkinil- X^8-R^{29} képletű csoport, amelyben R^{29} jelentése a fenti, és X^8 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂-

vagy $-NR^{48}$ - képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} és R^{48}

egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(16) 1-4 szénatomos alkil- X^9 -(1-4 szénatomos alkil)- R^{29} képletű csoport, amelyben R^{29} jelentése a fenti, és X^9 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -

SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- vagy $-NR^{53}$ - képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{49} , R^{50} ,

R^{51} , R^{52} és R^{53} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot

vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(17) 1-4 szénatomos alkil- X^9 -(1-4 szénatomos alkil)- R^{28} képletű csoport, amelyben X^9 és R^{28} jelentése a fenti;

(18) 2-5 szénatomos alkenilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több hidroxil-, fluor-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, amino-szulfonil-, N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil- és/vagy N,N-di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-szubsztituens kapcsolódhat;

(19) 2-5 szénatomos alkinilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több hidroxil-, fluor-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, amino-

-szulfonil-, N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil- és/vagy N,N-di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-szubsztituens kapcsolódhat;

(20) 2-5 szénatomos alkenil- X^9 -(1-4 szénatomos alkil)- R^{28} képletű csoport, amelyben X^9 és R^{28} jelentése a fenti;

(21) 2-5 szénatomos alkenil- X^9 -(1-4 szénatomos alkil)- R^{28} képletű csoport, amelyben X^9 és R^{28} jelentése a fenti; és

(22) 1-4 szénatomos alkil- R^{54} -(1-4 szénatomos alkil) $_q$ -(X^9) $_r$ - R^{55} képletű csoport, amelyben X^9 jelentése a fenti, q értéke 0 vagy 1, r értéke 0 vagy 1, és R^{54} és R^{55} jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, ciklopentil-csoport, ciklohexil-csoport vagy 1-2 oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó 5-6 tagú telített heterociklusos csoport, ahol az 1-3 szénatomos alkilcsoportokhoz adott esetben egy vagy két oxo-, hidroxil-, halogén- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituens kapcsolódhat, és a gyűrűs csoportok adott esetben egy vagy két azonos vagy eltérő szubsztituenst, éspedig halogénatomot, oxo-, hidroxil-, ciano-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkoxi-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkoxi)- és/vagy (-O-) $_f$ -(1-4 szénatomos alkil) $_g$ -D-gyűrű képletű csoportot hordozhatnak (az utóbbi képletben f értéke 0 vagy 1, g értéke 0 vagy 1, és a D gyűrű 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat), azzal a feltétellel, hogy R^{54} nem jelenthet hidrogénatomot;

és az R^5-X^1 - csoportban szereplő bármely 1-5 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil- vagy 2-5 szénatomos alkinilcsoporthoz adott esetben egy vagy több hidroxil-, halogén- és/vagy amino-szubsztituens kapcsolódhat; és

R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, oxo-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-metil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, ciano-, amino-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 1-3 szénatomos alkanoil-oxi-, nitro-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfanil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfenil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, karbamoil-, N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, N,N-di-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, amino-szulfonil-, N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-, N,N-di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-, N-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, N,N-di-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy karboxilcsoport, két gyűrűtag-szénatomhoz kapcsolódó 3-7 szénatomos alkilén-lánc, vagy $R^{56}-X^{10}$ - általános képletű csoport, amelyben X^{10} vegyértékkötést vagy -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁷C(O)-, -C(O)NR⁵⁸-, -SO₂NR⁵⁹-, -NR⁶⁰SO₂- vagy -NR⁶¹- képletű csoportot jelent [az utóbbi képletekben R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} és R^{61} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel], és R^{56} a következő (1)-(22) pontban felsorolt csoportokat jelenti:

(1) hidrogénatom, oxiranil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport, amihez adott esetben egy vagy több hidroxil-, fluor-, klór-, bróm- és/vagy amino-szubsztituens kapcsolódhat;

(2) 1-5 szénatomos alkil- X^{11} -C(O)R⁶² képletű csoport, amelyben X^{11} -O- vagy -NR⁶³- csoportot jelent [az utóbbiban R^{63} hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel], és R^{62} 1-3

szénatomos alkilcsoportot vagy $\text{-NR}^{64}\text{R}^{65}$ vagy -OR^{66} képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{64} , R^{65} és R^{66} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-5 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(3) 1-5 szénatomos alkil- X^{12} - R^{67} képletű csoport, amelyben X^{12} -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- vagy -NR⁷²- képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{68} , R^{69} , R^{70} , R^{71} és R^{72} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel], és R^{67} jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, ciklopentil-csoport, ciklohexil-csoport vagy 1-2 oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó 5-6 tagú telített heterociklusos csoport, ahol az 1-3 szénatomos alkilcsoportokhoz adott esetben egy vagy két oxo-, hidroxil-, halogén- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituens kapcsolódhat, és a gyűrűs csoportok adott esetben egy vagy két azonos vagy eltérő szubsztituenst, éspedig halogénatomot, oxo-, hidroxil-, ciano-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkoxi-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkoxi)- és/vagy $(\text{-O-})_f(1\text{-}4\text{ szénatomos alkil})_g\text{-D}$ gyűrű képletű csoportot hordozhatnak (az utóbbi képletben f értéke 0 vagy 1, g értéke 0 vagy 1, és a D gyűrű 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat);

(4) 1-5 szénatomos alkil- X^{13} -(1-5 szénatomos alkil)- X^{14} - R^{73} képletű csoport, amelyben X^{13} és X^{14} egymástól függetlenül -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁷⁴C(O)-,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{75}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{76}-$, $-\text{NR}^{77}\text{SO}_2-$ vagy $-\text{NR}^{78}-$ képletű csoportot jelent [az utóbbiakban $\text{R}^{74/5}$, R^{76} , R^{77} és R^{78} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel], és R^{73} jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoport;

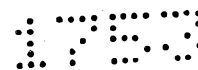
(5) R^{79} csoport, ahol R^{79} a molekula további részéhez nitrogénatomon vagy szénatomon keresztül kapcsolódó, 1-2 oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, ami adott esetben egy vagy két azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatomot, oxo-, hidroxil-, ciano-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxi-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkoxi-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkoxi)- és/vagy $(-\text{O})_f$ -(1-4 szénatomos alkil) $_g$ -D-gyűrű képletű csoportot hordozhat (az utóbbi képletben f értéke 0 vagy 1, g értéke 0 vagy 1, és a D gyűrű 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat);

(6) 1-5 szénatomos alkil- R^{79} képletű csoport, amelyben R^{79} jelentése a fenti;

(7) 2-5 szénatomos alkenil- R^{79} képletű csoport, amelyben R^{79} jelentése a fenti;

(8) 2-5 szénatomos alkinil- R^{79} képletű csoport, amelyben R^{79} jelentése a fenti;

(9) R^{80} képletű csoport, amelyben R^{80} piridoncsoportot, fenilcsoportot vagy a molekula további részéhez szénatomon vagy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, 1-3 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó 5-6 tagú aromás heterociklusos csoportot jelent, és a felsorolt csoportok bármelyikéhez adott esetben legföljebb 5



azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom, hidroxil-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos hidroxi-alkil-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos hidroxi-alkoxi-, karboxil-, trifluor-metil-, ciano-, $-C(O)NR^{81}R^{82}$, $-NR^{83}C(O)R^{84}$ és/vagy $(-O)_f(1-4 \text{ szénatomos alkil})_g\text{-D-gyűrű}$ képletű csoport kapcsolódhat [az utóbbi képletekben R^{81} , R^{82} , R^{83} és R^{84} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot jelent, f értéke 0 vagy 1, g értéke 0 vagy 1, és a D gyűrű 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat];

(10) 1-5 szénatomos alkil- R^{80} képletű csoport, amelyben R^{80} jelentése a fenti;

(11) 2-5 szénatomos alkenil- R^{80} képletű csoport, amelyben R^{80} jelentése a fenti;

(12) 2-5 szénatomos alkinil- R^{80} képletű csoport, amelyben R^{80} jelentése a fenti;

(13) 1-5 szénatomos alkil- $X^{15}-R^{80}$ képletű csoport, amelyben R^{80} jelentése a fenti, és X^{15} -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- vagy -NR⁸⁹- képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{85} , R^{86} , R^{87} , R^{88} és R^{89} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(14) 2-5 szénatomos alkenil- $X^{16}-R^{80}$ képletű csoport, amelyben R^{80} jelentése a fenti, és X^{16} -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- vagy -NR⁹⁴- képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{90} , R^{91} , R^{92} , R^{93} és R^{94} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(15) 2-5 szénatomos alkinil- $X^{17}-R^{80}$ képletű csoport, amelyben R^{80} jelentése a fenti, és X^{17} -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- vagy -NR⁹⁹- képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{95} , R^{96} , R^{97} , R^{98} és R^{99}

egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(16) 1-4 szénatomos alkil- X^{18} -(1-4 szénatomos alkil)- R^{80} képletű csoport, amelyben R^{80} jelentése a fenti, és X^{18} -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- vagy -NR¹⁰⁴- képletű csoportot jelent [az utóbbiakban R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} és R^{104} egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-3 szénatomos alkil-csoportot vagy (1-3 szénatomos alkoxi)-2-3 szénatomos alkil-csoportot képvisel];

(17) 1-4 szénatomos alkil- X^{18} -(1-4 szénatomos alkil)- R^{79} képletű csoport, amelyben X^{18} és R^{79} jelentése a fenti;

(18) 2-5 szénatomos alkenilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több hidroxil-, fluor-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, amino-szulfonil-, N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil- és/vagy N,N-di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-szubsztituens kapcsolódhat;

(19) 2-5 szénatomos alkinilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több hidroxil-, fluor-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, amino-szulfonil-, N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil- és/vagy N,N-di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-szubsztituens kapcsolódhat;

(20) 2-5 szénatomos alkenil- X^{18} -(1-4 szénatomos alkil)- R^{79} képletű csoport, amelyben X^{18} és R^{79} jelentése a fenti;

(21) 2-5 szénatomos alkenil- X^{18} -(1-4 szénatomos alkil)- R^{79} képletű csoport, amelyben X^{18} és R^{79} jelentése a fenti; és

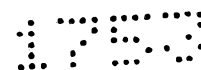
(22) 1-4 szénatomos alkil- R^{105} -(1-4 szénatomos alkil)_q-(X^{18})_r- R^{106} képletű csoport, amelyben X^{18} jelentése a fenti, q értéke 0 vagy 1, r értéke 0 vagy 1, és R^{105} és R^{106} jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, ciklopentil-csoport, ciklohexil-csoport vagy 1-2 oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó 5-6 tagú telített heterociklusos csoport, ahol az 1-3 szénatomos alkilcsoportokhoz adott esetben egy vagy két oxo-, hidroxil-, halogén- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztitu-

ens kapcsolódhat, és a gyűrűs csoportok adott esetben egy vagy két azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatomot, oxo-, hidroxil-, ciano-, ciano-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-1-4 szénatomos alkil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkil-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkil-amino)-1-4 szénatomos alkoxi-, di-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkoxi)- és/vagy $(-O-)_f(1-4 \text{ szénatomos alkil})_g$ -D-gyűrű képletű csoportot hordozhatnak (az utóbbi képletben f értéke 0 vagy 1, g értéke 0 vagy 1, és a D gyűrű 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, 5-6 tagú telített heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-szubsztituens kapcsolódhat), azzal a feltétellel, hogy R^{54} nem jelenthet hidrogénatomot;

és az $R^{56}-X^{10}$ - csoportban szereplő bármely 1-5 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil- vagy 2-5 szénatomos alkinilcsoporthoz adott esetben egy vagy több hidroxil-, halogén- és/vagy amino-szubsztituens kapcsolódhat.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői a következők:

6-metoxi-4-(2-metil-indol-5-il-oxi)-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolin,
 4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
 4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-kinazolin,
 4-(6-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolin,
 4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[1-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolin,
 4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-kinazolin,
 4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolin,
 4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-kinazolin,
 4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,



4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-kinazolin,

4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-kinazolin,
(2R)-7-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-
-kinazolin, és

4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-kinazolin,
valamint a felsorolt vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói, elsősorban a megfelelő hidroklorid-sók.

Egy további szempont szerint az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői a következők:

4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolin,
4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-kinazolin,
4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-kinazolin,
4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
(2R)-7-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-
-kinazolin, és
4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-kinazolin.

A VEGF receptor tirozin kináz inhibitorok további előnyös csoportját alkotják a (II) általános képletű vegyületek, azok gyógyászatilag alkalmazható sói, szolvátjai és előgyógyszer-formái - a képletben

m értéke 1, 2 vagy 3;

R^1 halogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent;

X^1 -O- csoportot jelent; és

R^2 a következő (1)-(3) pontban felsorolt csoportokat jelenti:

- (1) 1-5 szénatomos alkil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} adott esetben egy vagy két hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituens hordozó piperidin-4-il-csoportot jelent;
- (2) 2-5 szénatomos alkenil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} jelentése a fenti; és
- (3) 2-5 szénatomos alkinil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} jelentése a fenti;

és a vegyületben előforduló bármely alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportoz adott esetben egy vagy több hidroxil-, halogén- és/vagy amino-szubsztituens kapcsolódhat.

A VEGF receptor tirozin kináz inhibitorok még előnyösebb csoportját alkotják a (III) általános képletű vegyületek és azok gyógyászati lag alkalmazható sói, szolvátjai és előgyógyszer-származékai - a képletben

m értéke 1, 2 vagy 3;

R^{1a} halogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent;

X^{1a} -O- csoportot jelent; és

R^{2a} a következő (1)-(3) pontban felsorolt csoportokat jelenti:

- (1) 1-5 szénatomos alkil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} jelentése a (II) általános képletnél megadott;
- (2) 2-5 szénatomos alkenil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} jelentése a fenti; és
- (3) 2-5 szénatomos alkinil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} jelentése a fenti.

A VEGF receptor tirozin kináz inhibitorok különösen előnyös képviselői a következő vegyületek:

- 4-(4-klór-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
- 4-(2-fluor-4-metil-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
- 4-(4-bróm-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
- 4-(4-klór-2,6-difluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
- 4-(4-bróm-2,6-difluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
- 4-(4-klór-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
- 4-(2-fluor-4-metil-anilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,

4-(4-bróm-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
 4-(4-klór-2,6-difluor-anilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
 4-(4-bróm-2,6-difluor-anilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin,
 továbbá a felsorolt vegyületek sói, előgyógyszer-formái és szolvátjai, elsősorban a
 vegyületek hidroklorid-sói.

A VEGF receptor tirozin kináz inhibitorok további különösen előnyös képviselője a 6-metoxi-4-(2-metil-indol-5-il-oxi)-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolin, ami sói (elsősorban a hidroklorid-só), előgyógyszer-formái és szolvátjai formájában is felhasználható.

Az anti-angiogén hatóanyagok további különösen előnyös képviselője a 4-(4-bróm-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etoxi]-kinazolin, ami sói (elsősorban a hidroklorid-só), előgyógyszer-formái és szolvátjai formájában is felhasználható.

Az anti-angiogén hatóanyagok kiemelkedően előnyös képviselője a 4-(4-bróm-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin, ami sói (elsősorban a hidroklorid-só), előgyógyszer-formái és szolvátjai formájában is felhasználható.

Megjegyezzük, hogy az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek egyes képviselői szolvátatlan és szolvatált (például hidratált) formában egyaránt létezhetnek. A találmány céljaira mindazok a szolvátok felhasználhatók, amelyek gátolják a VEGF receptor tirozin kináz aktivitását.

A szakirodalomból az előgyógyszer-formák számos képviselője ismert. Ilyen előgyógyszer-formákat és -származékokat ismertetnek például a következő közlemények:

a) H. Bundgaard (szerk.): Design of Prodrugs (Elsevier, 1985) és K. Widder és mtsai (szerk.): Methods in Enzymology 42, 309-396 (Academic Press, 1985);

- b) Krogsgaard-Larsen és H. Bundgaard (szerk.): A Textbook of Drug Design and Development (1991) 113-191. oldal ("Design and Application of Prodrugs" című 5. fejezet);
- c) H. Bundgaard: Advanced Drug Delivery Reviews 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard és mtsai: Journal of Pharmaceutical Sciences 77, 285 (1988); és
- e) N. Kakeya és mtsai: Chem. Pharm. Bull. 32, 692 (1984).

A karboxilcsoportot tartalmazó (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek in vivo körülmények között hidrolizálható észterei például olyan gyógyászatilag alkalmazható észterek lehetnek, amelyekből az emberi vagy állati szervezetben lezajló hidrolízis révén a savas alapvegyület szabadul fel. Ilyen gyógyászatilag alkalmazható észterek például az 1-6 szénatomos alkoholokkal (így metanollal, etanollal, etilén-glikollal, propanollal vagy butanollal) képezett észterek, valamint a fenolokkal és benzil-alkoholokkal [például fenollal, benzil-alkohollal vagy szubsztituált fenolokkal és benzil-alkoholokkal, ahol a szubsztituens például halogénatom (így klór- vagy fluoratom), 1-4 szénatomos alkilcsoport (így metilcsoport) vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport (így etoxics csoport) lehet] képezett észterek. Ez a meghatározás az α -aciloxi-alkil-észtereket és azokat a rokonszerkezetű vegyületeket is magában foglalja, amelyekből lebomlás révén a hidroxilcsoportot hordozó alapvegyület szabadul fel. Az α -aciloxi-alkil-észterek közül példaként az acetoxi-metoxi-karbonil- és 2,2-dimetil-propionil-oxi-metoxi-karbonil-vegyületeket említjük meg.

A hidroxilcsoportot tartalmazó (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek in vivo körülmények között hidrolizálható észterei például olyan gyógyászatilag alkalmazható észterek lehetnek, amelyekből az emberi vagy állati szervezetben lezajló hidrolízis révén az alkoholos alapvegyület szabadul fel. Ide tartoznak például a szervetlen észterek (így a foszfátészterek), az α -aciloxi-alkil-éterek és mindazok a rokonszerkezetű vegyületek, amelyekből az észtercsoport in vivo körülmények között lezajló hidrolízise révén a hidroxilcsoportot tartalmazó alapvegyület szabadul fel. Az α -acil-

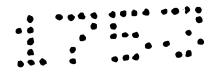
oxi-alkil-éterek közül példaként az acetoxi-metoxi- és a 2,2-dimetil-propionil-oxi-metoxi-vegyületeket említjük meg. A hidroxilcsoport in vivo körülmények között hidrolizálható észterré alakítására alkalmas csoportok közül a következőket soroljuk fel: alkanoil- benzoil-, fenil-acetil-, szubsztituált benzoil- és szubsztituált fenil-acetil-csoportok; alkoxi-karbonil-csoportok (alkil-karbonát-észterek kialakítására); dialkil-karbamoil- és N-(dialkil-amino-etil)-N-alkil-karbamoil-csoportok (karbamátok kialakítására); dialkil-amino-acetil- és karboxi-acetil-csoport.

A karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek in vivo körülmények között hidrolizálható amidjai például a megfelelő N-(1-6 szénatomos alkil)- vagy N,N-di-(1-6 szénatomos alkil)-amidok, így az N-metil-, N-etil-, N-propil-, N,N-dimetil-, N-etil-N-metil- és N,N-diethyl-amidok lehetnek.

A kellően bázikus (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói például savaddíciós sók lehetnek; a sóképző sav szervesetlen sav (így sósav, hidrogén-bromid és kénsav) vagy szerves sav (így trifluor-ecetsav, citromsav és maleinsav) lehet. A kellően savas (I) általános képletű vegyületek bázisokkal is képezhetnek gyógyászatilag alkalmazható sókat; a só például alkálifém- vagy alkáliföldfém-só (így kalcium- vagy magnéziumsó), ammóniumsó vagy szerves bázisokkal, így metil-aminnal, dimetil-aminnal, trimetil-aminnal, piperidinnel, morfolinnal vagy trisz(2-hidroxi-etil)-aminnal képezett só lehet.

A találmány szerinti célokra felhasználható anti-angiogén hatóanyagokat ismert módszerekkel, például a korábban idézett szabadalmi leírásokban megadott eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példával szemléltetjük. A példához tartozó 1. ábra a 4-(4-bróm-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin (VEGF receptor tirozin kináz inhibitor) patkányok diasztolés vérnyomására gyakorolt hatását szemlélteti.



Példa

Éber patkányok vérnyomásának radio-telemetriás mérése

A vérnyomást a Data Sciences International cég (Saint Paul, Minnesota, USA) radio-telemetriás készülékével mértük. Ezzel a műszerrel távolról mérhető az éber, szabadon mozgó patkányok vérnyomása, szívfrekvenciája és tevékenysége. Az így végzett méréssel kiküszöbölhetők a sebészeti beavatkozás és mozgáskorlátozás okozta stresszhatások. A mérőműszerek TA11PA-C40 típusú nyomásátvivője van (ezt a továbbiakban "implantum"-nak nevezzük), amit a patkányok hasi részébe ültetünk be. Ez az egység a patkány aortájában uralkodó nyomást jelző rádiójeleket bocsát ki. A jeleket a patkány tartására használt műanyag ketrec alá elhelyezett RA1010 típusú vevőkészülék fogja fel. A felfogott jeleket automatikusan értékeljük és rögzítjük egy erre a célra kifejlesztett számítógépes program (Intel^R 486 processzort tartalmazó IBM-kompatibilis személyi számítógépre írt DataQuest IV program) segítségével.

Az "implantum" beültetése:

A patkányokat Fluothane^R belélegeztetésével altattuk. A patkányok hasi részét leborotváltuk, és a bőrt helyi fertőtlenítővel kentük be. A külső bőr bemetszésével szabaddá tettük a hasizom falát, amit a középvonal mentén felvágtunk és felnyitottunk. Az állat zsigereit fogókkal elhúztuk, és megkerestük a hasi aortát. Az aortát 2-3 cm hosszban megtisztítottuk a kötőszövetektől, és gondosan elválasztottuk a hozzátartozó vena cava-tól. Ügyelnünk kell arra, hogy az aorta kipreparált része a vese érrendszere alatt legyen, hogy kiküszöbölhessük a műtét utáni esetleges veseelzáródás veszélyét.

Az aorta alá lazán sebészeti kötözőszalagot helyeztünk, aminek felemelésével elzártuk az eret. Az érbe 21-es méretű Micro Lance típusú sebészeti tűt (gyártja: Becton Dickinson) szúrtunk, aminek hegyét előzetesen a tű palástjához képest körülbelül 90°-kal elhajlítottuk. Ezután az érben tartott tű lejtése mentén óvatosan bevezettük az érbe az "implantum" katéter hegyét. A tűt visszahúztuk, és a katéteren egy kis

csepp Vet Bond 3M típusú sebészeti ragasztót lecsurgatva lezártuk a katéter és az érfal közötti részt.

Az "implantumot" finom hálóval borítottuk be, és ezt felhasználva a beültetett testet a hasfal belső oldalához varrtuk. A hasizom falát felszívódó varratokkal zártuk le. A varratok végeit lenyírtuk, és az állat külső bőrét sebészeti csipeszekkel lezártuk. Ezeket a csipeszeket a műtét után 7 nappal eltávolítottuk.

A vérnyomás mérése:

A vizsgálatokat hím Wistar patkányokon végeztük. A beültetést követően, a sebészeti csipeszek eltávolítása után a patkányokat naponkénti kezeléssel hozzászoktattuk a vizsgálandó anyagok beadásának módszeréhez. Ezután a patkányoknak 1 héten keresztül minden nap hordozóanyagot (1 %-os vizes poliszorbát oldat) adtunk be.

A mérési időszakban 10 percenként jegyeztük fel az állatok vérnyomás-adatait. Az állatokat műanyag ketrecben naponta 12 órán át sötétben és 12 órán át világosan tartottuk. A vizsgálat során a patkányok szokásosan viselkedtek, azaz a világos időszakban pihentek, míg a sötét időszakban tevékenykedtek. Az eredmények reprodukálhatóságának fokozása céljából az összes mérési adatot a 12 órás világos időszakban vettük fel, amikor az állatok pihentek. Ezzel a módszerrel az állatok vérnyomását a hatóanyag beadását közvetlenül megelőző 4 napon keresztül kísértük figyelemmel.

Ezután az állatoknak 10 napon keresztül napi egyszeri orális dózisban 12,5 mg/kg 4-(4-bróm-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolint adtunk be. Az ezt követő 4 napon keresztül (tehát a kezelés megkezdésétől számított 11-14. napon) a patkányoknak a kinazolin-vegyületen kívül naponta egyszeri orális dózisban 30 mg/kg kaptopril (ACE-inhibitor) is beadtunk. Naponta kiszámítottuk az állatok átlagos vérnyomását, és a számított napi átlagos vérnyomás és a kiindulási

vérnyomás közötti különbséget grafikusan ábrázoltuk. A görbék az 1. ábra mutatja be.

Miként az 1. ábráról leolvasható, a 4-(4-bróm-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolin (VEGF receptor tirozin kináz inhibitor) által okozott kezdeti diasztolés vérnyomásnövekedés kaptopril (ACE-inhibitor) adagolásának hatására visszafordult. Az 1. ábrán bemutatott görbék egy kontroll-állaton és három VEGF tirozin kináz inhibitorral kezelt állaton mért értékeket szemléltetik.

Szabadalmi igénypontok

1. Egy anti-angiogén hatóanyag és egy antihipertenzív hatóanyag kombinációjának felhasználása melegvérűek, köztük emberek angiogenezissel járó betegségeinek vagy rendellenességeinek kezelésére szánt gyógyszerkészítmények gyártásához.

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy anti-angiogén hatóanyagként a nitrogén-oxid szintjét befolyásoló anyagot használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy anti-angiogén hatóanyagként VEGF receptor tirozin kináz inhibítort használunk.

4. A 3. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy anti-angiogén hatóanyagként

6-metoxi-4-(2-metil-indol-5-il-oxi)-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propil]-kinazolint,

4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolint,

4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-kinazolint,

4-(6-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolint,

4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolint,

4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-kinazolint,

4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-kinazolint,

4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)-kinazolint,

4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolint,

4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-kinazolint,

4-(4-fluor-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-kinazolint,

(2R)-7-[2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)-propoxi]-4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-kinazolint, vagy

4-(4-fluor-2-metil-indol-5-il-oxi)-6-metoxi-7-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-kinazolint,

vagy a felsoroltak gyógyászatilag alkalmazható sóit használjuk.

5. A 3. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy anti-angiogén hatóanyagként egy (II) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját használjuk - a képletben

m értéke 1, 2 vagy 3;

R^1 halogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent;

X^1 -O- csoportot jelent; és

R^2 a következő (1)-(3) pontban felsorolt csoportokat jelenti:

- (1) 1-5 szénatomos alkil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} adott esetben egy vagy két hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituens hordozó piperidin-4-il-csoportot jelent;
- (2) 2-5 szénatomos alkenil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} jelentése a fenti; és
- (3) 2-5 szénatomos alkinil- R^{3a} képletű csoport, amelyben R^{3a} jelentése a fenti;

és a vegyületben előforduló bármely alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoporthoz adott esetben egy vagy több hidroxil-, halogén- és/vagy amino-szubsztituens kapcsolódhat.

6. Az 1., 2., 3. és 5. igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy anti-angiogén hatóanyagként 4-(4-bróm-2-fluor-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-kinazolint vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját használjuk.

7. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy anti-angiogén hatóanyagként egy ércélző szert használunk.

8. A 7. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy anti-angiogén hatóanyagként N-acetil-kolchinel-O-foszfátot használunk.

9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy antihipertenzív hatóanyagként egy kalciumcsatorna-blokkolót, egy A-II antagonistát, egy ACE-inhibítort vagy egy β -blokkolót használunk.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy antihipertenzív hatóanyagként egy ACE-inhibítort használunk.

11. A 10. igénypont szerinti felhasználás, azzal *jellemezve*, hogy antihipertenzív hatóanyagként lizinopril vagy kaptopril használunk.

12. Gyógyászati készítmény, azzal *jellemezve*, hogy

- a) egy anti-angiogén hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját,
- b) egy antihipertenzív hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját, és
- c) adott esetben gyógyászati célokra alkalmas hordozóanyagot vagy hígítószert tartalmaz.

13. Gyógyszerkészlet anti-angiogén és/vagy érpermeabilitást csökkentő hatás előidézésére melegvérűeken, köztük embereken, azzal *jellemezve*, hogy

- a) egy anti-angiogén hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját vagy a felsoroltak bármelyikét tartalmazó gyógyászati készítményt,
- b) egy antihipertenzív hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját, szolvátját vagy előgyógyszer-formáját vagy a felsoroltak bármelyikét tartalmazó gyógyászati készítményt, és
- c) az a) és b) pontban felsoroltak befogadására szolgáló tartályokat tartalmaz.

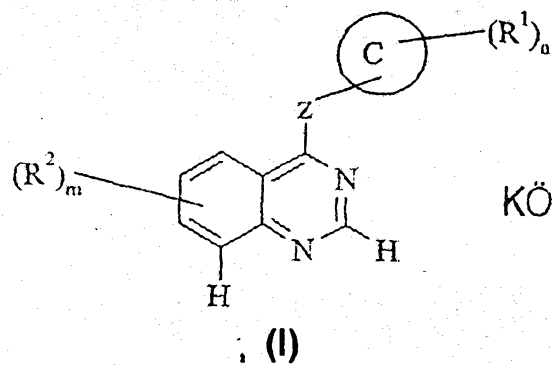
14. Eljárás angiogenezissel járó betegségek vagy rendellenességek kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy a kezelésre szoruló melegvérűnek, köztük embereknek, egy anti-angiogén hatóanyag és egy antihipertenzív hatóanyag kombinációjának hatásos mennyiségét adjuk be.

A bejelentő helyett

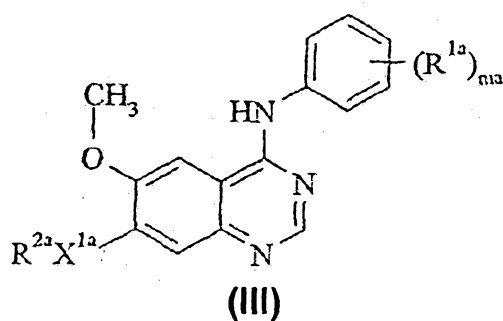
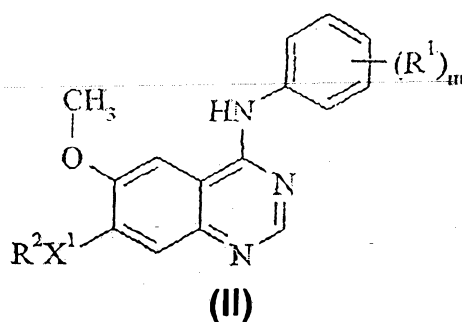
a meghatalmazott:

2 oldal rajzol
2005. 02. 28.
JK

Dr. Jaisovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közfürdő u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506



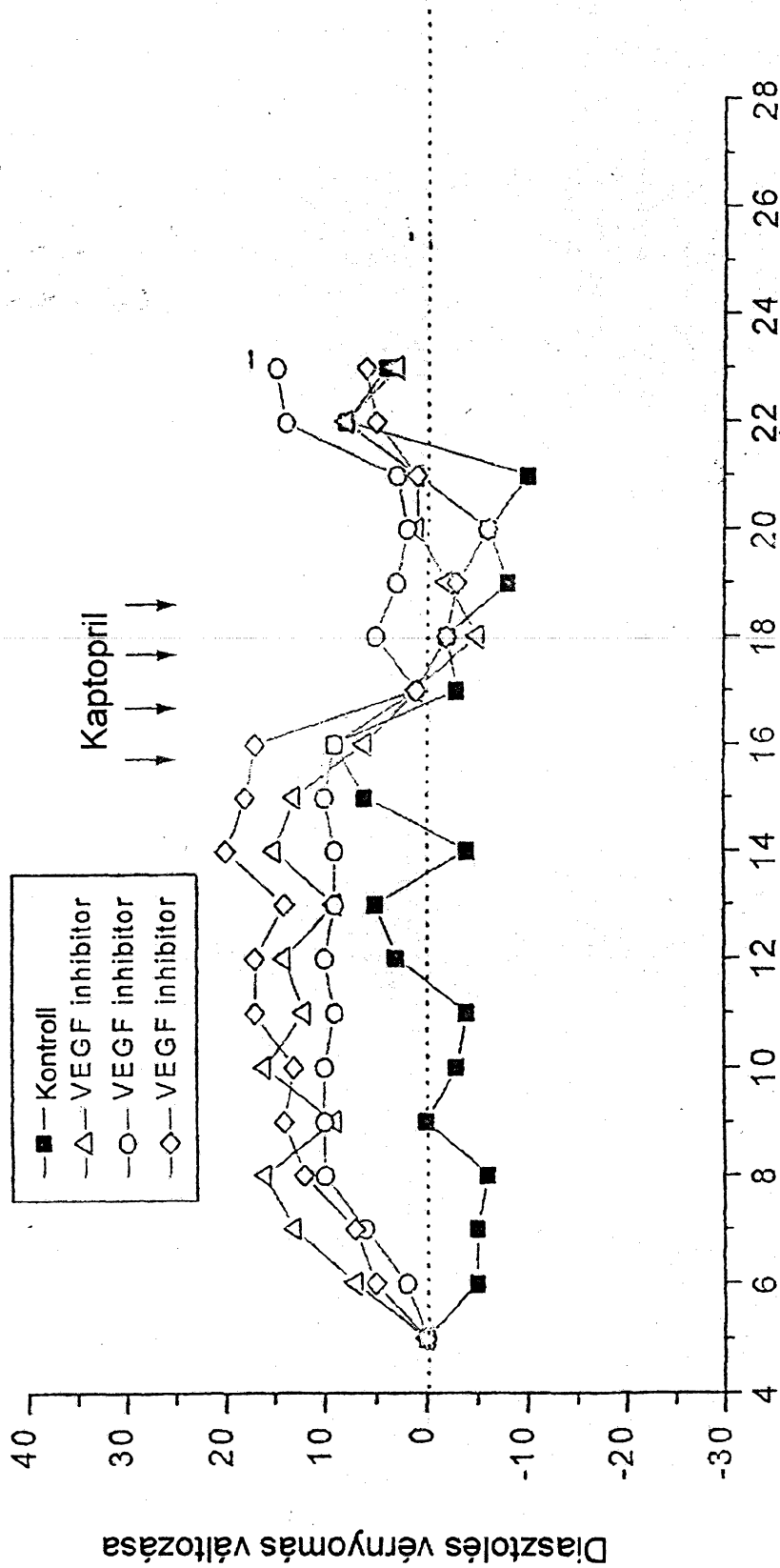
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Dr. Jatskovszky Györgyné
 ügyvéd
 1093 Budapest, Gyömrői út 24.
 Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

P03 00426

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Gyógyszeres kezelés napjai

1. ábra