

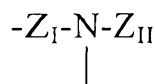
**Gyógyhatású vegyületek és ezeket tartalmazó
Gyógyserkeltésművek, KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
KIVONAT**

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és sóik
- a képletben

A jelentése $R-T_1-$, ahol R jelentése egy hatóanyag csoport és T_1 jelentése $(CO)_t$ vagy $(X)_{t'}$, ahol $X=O$, NR_{1c} , ahol R_{1c} jelentése H vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy egy vegyértékkötés, t és t' értéke 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy $t=1$, ha $t'=0$; $t=0$, ha $t'=1$;

B jelentése $-T_B-X_2$, ahol T_B jelentése (CO) , ha $t=0$, T_B jelentése X, ha $t'=0$, X jelentése a fenti;

X_2 jelentése egy egyértékű csoport, és olyan, hogy a megfelelő B prekursor kielégíti az 5. tesztet és/vagy a 4. tesztet; az említett $-T_B-X$ prekursor, ahol T_B jelentése szabad vegyérték, egy O-Z vagy Z csoporttal telítve van, ahol $Z=H$ vagy R_{1a} , $R_{1a} = 1-10$ szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, előnyösen 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy egy

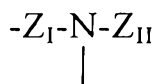


csoporttal, ahol Z_I vagy Z_{II} azonos Z értékével vagy attól különbözik, attól függően, hogy $T_B = CO$ vagy X, t, t' értékekkel kapcsolatban;

~~azzal a megkötéssel, hogy:~~

az $A=R-T_1$ - csoport, ahol a szabad vegyérték az alábbiak szerint van telítve:

- ha $t'=0$ a következő csoporttal:
- $O-Z$, ahol $Z=H$ vagy R_{1a} , amelynek jelentése a fenti, vagy



csoporttal, ahol Z_I és Z_{II} jelentése a fenti,

- ha $t=0$, $X-Z$ csoporttal, ahol X és Z jelentése a fenti,

azzal a megkötéssel, hogy az A és B prekursor hatóanyagok bizonyos farmakológiai tesztek követelményeit ki kell, hogy elégítsék.

A találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak például oxidatív stresszhelyzet vagy endoteliális zavarok által kiváltott betegségek kezelésére.

PK

ellenőrző ríplát (2)

P02 00 747



DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

AZ

**Gyógyhatású vegyületek és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények**

A találmány új hatóanyagokra vonatkozik, amelyek szisztémásan vagy nem szisztémásan egyaránt alkalmazhatók, valamint vonatkozik ilyen vegyületeket tartalmazó készítményekre is. A találmány szerinti vegyületek és készítmények alkalmasak oxidatív stressz okozta és/vagy endoteliális zavarok okozta betegségek kezelésére.

Az oxidatív stressz alatt szabad gyökök vagy gyökös vegyületek képződését értjük, amelyek mind a sejteket, mind a környező szöveteket károsítják (Pathophysiology: the biological basis for disease in adults and children, McCance & Huether 1998, 48-54).

Az endoteliális zavarok kifejezés a vazális endotélium zavaraira vonatkozik. A vazális endotélium károsodásáról ismert, hogy az egyik legfontosabb esemény, amely komoly patológiai elváltozást okoz különböző szervekben és testrészekben, mint azt már korábban ismertették (Pathophysiology: The biological basis for disease in adults and children, McCance & Huether 1998, 1025).

Ismert, hogy az oxidatív stressz és/vagy endoteliális zavarok összefüggésben vannak különböző, a következőkben ismertetésre kerülő patológiákkal. Az oxidatív stresszt okozhatja a legkülönbözőbb gyógyszerek toxicitása, ami szignifikáns mértékben befolyásolja a hatóanyagok teljesítményét.



Az ilyen patológiás események krónikusak, gyengítő hatásúak és igen gyakran az idős korra jellemzőek. Mint már említettük, az ilyen patológiás körülményeknél a hatóanyag jelentősen csökkent teljesítményt mutat.

Az oxidatív stressz és/vagy endoteliális diszfunkciók (zavarok) vagy idős kor által okozott patológiás elváltozások közül említjük például a következőket:

- a kardiovaszkuláris rendszerben: miokardiális és vaszkuláris ischemia általánosságban, magas vérnyomás, stroke, arteriosclerosis, stb.
- a kötőszövetekben: rheumás artritisz és ezzel kapcsolatos gyulladásos betegségek, stb.
- a pulmonáris rendszerben asztma és ezzel kapcsolatos gyulladásos betegségek, stb.
- a gastrointesztinális rendszerben fekélyes és nem-fekélyes emésztési zavarok, bélgyulladásos betegségek, stb.
- a központi idegrendszerben: Alzheimer betegség, stb.
- az urogenitális rendszerben: impotencia, inkontinencia,
- a bőr rendszerben: ekcéma, neurodermatitis, acne,
- fertőző betegségek általánosságban (Schwarz - KB, Brady "Oxidative stress during viral infection: A review" Free radical Biol. Med. 21/5, 641-649 1996).

Továbbá, az öregedési folyamat szintén egy valódi patológiás körülménynek tekinthető (Pathophysiology: the biological basis for disease in adults and children, 71-77).

Ha a betegeknek az oxidatív stressz és/vagy endoteliális diszfunkcióval összefüggő patológiás elváltozásokra ismert

hatóanyagokat adagolunk, azok kisebb aktivitást és/vagy nagyobb toxicitást mutatnak.

Ez történik például a következő hatóanyagok esetében: gyulladásgátlók, kardiovaszkuláris hatóanyagok, légzőrendszerre ható anyagok, központi idegrendszerre ható anyagok, csontrendszerre ható anyagok, antibiotikumok, urogenitális rendszerre ható anyagok, endokrin hatású anyagok, stb.

A hatóanyagokkal összefüggő kutatások új molekulák kialakítására irányulnak, amelyek fokozott terápiás index-szel (hatásosság/toxicitás arány) vagy alacsonyabb rizikó/előny aránnyal rendelkeznek a fentiekben említett patológiás eseteknél is, amelyeknél a terápiás index nagy számú hatóanyag esetében csökkent. Ténylegesen a fenti, az oxidatív stressz és/vagy endoteliális diszfunkció által kiváltott esetekben számos hatóanyag csökkent aktivitást és/vagy nagyobb toxicitást mutat.

Számos gyulladásgátló hatóanyag, így például különböző NSAID-k és anti-kolitikus hatóanyagok, így például 5-aminoszalicilsav és ezek származékai, a fentiekben említett hátrányokat mutatják. Az NSAID-k esetében különösen fellép a toxicitás, ha a szerv legyengült vagy az oxidatív stressz hatásnak betudható kóros hatásoknak van kitéve. Ilyen hatások közé tartoznak például a következők: kor, már meglévő fekély, már meglévő gyomorvérzés, legyengítő hatású krónikus betegségek, így például különösen amelyek a kardiovaszkuláris, renális szerveket, vér komponenseket, stb., befolyásolják ("Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double blind, placebo-

controlled trial. "F.E. Silverstein és mtársai, Ann. Intern. Med. 123/4, -241-9, 1995; Martindale 31a. kiadás 1996, 73, Current Medical Diagnosis and Treatment 1998, 431 - 794).

A fentiek szerinti gyulladásgátló hatóanyagok adagolását az említett patológiás elváltozások kezelésére csak alacsonyabb dózisban lehet végezni, hogy a jelentős toxicitás elkerülhető legyen. Így a gyulladásgátló hatás gyenge.

A béta-blokkolók, amelyeket angina, magas vérnyomás és kardiális aritmia kezelésére alkalmaznak, mellékhatással vannak a légzőrendszerre (nehéz légzés, légcsőszűkület), és ily módon problémákat okozhatnak olyan betegeknél, amelyeknél az ilyen szerveknél vannak elváltozások (asztma, bronchitis). Ily módon a béta-blokkolók akár tovább ronthatják a légzőszervi betegségeket, így például asztmát. Ezért az asztmás betegeknek az ilyen hatóanyagokat csak csökkentett dózisban lehet adagolni, hogy ne veszélyeztessék még jobban a légzőszervek működését. Ily módon a béta-blokkolók hatása jelentős mértékben lecsökken.

Az anti-trombotikumok, ilyenek például a dipiridamol, aspirin, stb., ezeket trombotikus jelenségek megelőzésére alkalmazzák, hasonló hátrányokkal rendelkeznek. Az oxidatív stressz és/vagy endoteliális zavarok által kiváltott patológiás elváltozásokban szenvedő betegeknél ezen hatóanyagok terápiás hatása vagy elviselhetősége például aspirin esetében, nagymértékben csökkent.

A hörgőtágítókat, például szalbutamolt, stb., asztma és bronchitisz kezelésére, a kolinergiás rendszerre ható anyagokat például vizelet inkontinencia kezelésére alkalmazzák. Ezek

adagolásánál a kardiovaszkuláris rendszert befolyásoló mellékhatások léphetnek fel és problémákat okozhat a szívbetegségben és magas vérnyomásban szenvedő betegeknél. A szívbetegségek és magas vérnyomás az oxidatív stresszel és/vagy endoteliális zavarokkal összefüggő patológiás elváltozás. Ezen hatóanyagok szintén a fentiekben említett hátrányokat mutatják.

A köptető hatású és a nyálkákra ható anyagok, amelyeket a légzőszervek gyulladásos állapotainak kezelésére alkalmaznak, szintén hátrányokat mutatnak a fentiekben leírt betegségekben szenvedő betegeknél. Ezek esetében az adagolás gyomorégést és gyomor irritációt okozhat, különösen idősebb korban.

A csontreszorpció gátló anyagok, így például difosfonátok (például alendronát, stb.) esetében nagy gyomor-bél toxicitás mutatkozik. Ily módon ezen hatóanyagoknál is ugyanazon hátrányok lépnek fel, mint amelyeket a fentiekben említettük.

Foszfodiészteráz inhibitorok, így például sildenafil, zaprinast, amelyeket kardiovaszkuláris és légzőszervi betegségek esetében alkalmaznak, szintén az elviselhetőséggel és/vagy hatásossággal összefüggő problémákat mutatják az oxidatív stresszel és/vagy endoteliális diszfunkciókkal összefüggő patológiás körülmények között.

Az allergia-ellenes hatóanyagok, így például cetirizine, montelukast, stb., hasonló problémákat mutatnak az említett patológiás körülmények között, különösen ami a hatásosságukat illeti.

Anti-angiotenzin hatású anyagok, így például ACE inhibitorok, így például enalapril, captopril, stb., valamint receptor inhibitorok, így például losartan, stb., szintén hátrányosak a légző rendszerre kiváltott mellékhatásuk (például köhögés, stb.) miatt, ha a fenti patológiás körülmények fennállnak.

Az anti-diabetikus szerek mind inzulin-szenzitizáló, mind a hipoglikemizáló típusúak, így például a szulfonil-karbamidok, tolbutamid, glipirid, gliklazid, glyburid, nikotinamid, stb., a diabetikus komplikációk megelőzésére szolgálnak. Ezek adagolásánál is mellékhatások léphetnek fel, így például gyomor károsodás. Ezek a jelenségek még intenzívebbé válnak a fentiek szerinti patológiás körülmények között.

Az antibiotikumoknál (például ampicillin, klaritromycin, stb.), vírus-ellenes szereknél (aciklovirnál, stb.) az elviselhetőség problémája léphet fel, például gasztrointesztinális irritációt okozhatnak.

A tumor-ellenes szerek, például doxorubicin, daunorubicin, cisplatinum, stb., igen jelentős mértékben toxikusak a különböző szervekre, így például a gyomorra és a belekre. Ez a toxicitás tovább romlik a fentiekben említett oxidatív stresszel és/vagy endoteliális diszfunkciókkal összefüggő patológiás körülmények között.

A demencia elleni szerekre, így például nikotinra és kolinomimetikumokra a rossz elviselhetőség jellemző, különösen a fenti patológiás esetekben.

A szteroid szerkezetű hatóanyagok esetében, amelyeket például akut betegségeknél (például asztma) vagy krónikus betegségeknél (például intesztinális, máj, légzőszervi betegségek,

női nemi szerveknél, bőrrel kapcsolatos betegségek) jelentős toxikus hatás lép fel a különböző szervekkel összefüggésben, különösen a fenti oxidatív, stressz által kiváltott betegségeknel.

A szteroid hatóanyagok (például hydrocortisone, cortisone, prednisone, prednisolone, fludrocortisone, desoxycorticosterone, methylprednisolone, triamcinolone, paramethasone, betamethasone, dexamethasone, triamcinolone-acetonid, fluocinolone-acetonid, beclomethasone, acetoxipregnelone, stb.) jelentős farmako-toxikológias hatással vannak a különböző szervekre és ezért mind klinikai alkalmazásuk, mind a megvonásuk komoly mellékhatásokat okoz, amelyek némelyike igen komoly lehet (Goodman & Gilman, "The pharmaceutical Basis of Therapeutics" 9. kiadás, 1459-1465, 1996.)

Az említett toxikus hatások közül említhetjük például a csontszövetre kifejtett hatást, amely megváltozott celluláris metabolizmushoz és jelentős osteoporózis kialakulásához vezethet; ezek befolyásolják a kardiovaszkuláris rendszert, magas vérnyomást indukálnak és hatással vannak a gastrointestinalis rendszerre, gyomor károsodást okozva (Martindale "The extrapharmacopoeia", 30. kiadása, 712-723, 1993).

A szteroid hatóanyagok csoportjába tartoznak az epesavak, amelyeket májkárosodás és epegörcsök esetében alkalmaznak. Az urzodezoxikolinsavat szintén alkalmazzák bizonyos máj zavaroknál (epe eredetű máj cirrhosis, stb.). Ezek elviselhetősége nagy mértékben romlik gastrointestinalis komplikációk esetében (krónikus máj károsodás, savas eredetű fekély, bélgyulladás, stb.). Epesavak esetében is az oxidatív stressz jelentős

mértékben befolyásolja a hatóanyag teljesítményét: mind a hatásosság, mind az elviselhetőség jelentős mértékben romlik kenodezoxikolinsav és urzodezoxikolinsav esetén. Különösen a májra kifejtett nem kívánt hatás nagy. A szteroid vegyületek közül említjük még például az ösztrogéneket, amelyeket dislipidémia, hormonális diszfunkciók, a női szervek tumorai kezelésére alkalmazhatnak. Ezek a szteroidok is a fenti mellékhatásokat mutatják, különösen a májra vannak hatással.

A fentiekben említett technika állása szerinti irodalmakból az tűnik ki, hogy közel lehetetlen elválasztani a terápiás hatást a mellékhatásoktól (lásd Goodman és munkatársai fenti hivatkozása, 1474. oldal).

Fennáll az igény olyan hatóanyagok iránt, amelyek javított terápiás hatást mutatnak, azaz kisebb a toxicitásuk és/vagy nagyobb a hatásosságuk úgy, hogy azok a betegeknek az oxidatív stressz és/vagy endoteliális diszfunkció által kiváltott káros kondíciók esetén is adagolhatók, anélkül, hogy az eddig ismert hatóanyagok hátrányai mutatkoznának.

Meglepő és nem várt módon azt találtuk, hogy a fenti, az oxidatív stressz és/vagy endoteliális diszfunkciók vagy idős kor által kiváltott betegségekben szenvedő betegeknek adagolt hatóanyagok esetén mutatkozó problémákat megoldhatjuk a következőkben ismertetésre kerülő új hatóanyag családdal.

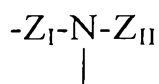
A fentiek alapján a találmányunk (I) általános képletű vegyületekre és sóira vonatkozik - a képletben

A jelentése $R-T_1$ -, ahol R jelentése egy hatóanyag csoport és T_1 jelentése $(CO)_t$ vagy $(X)_t$, ahol $X=O, S, NR_{1c}$, ahol R_{1c} jelentése H vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénato-

mos alkilcsoport vagy egy vegyértékkötés, t és t' értéke 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy $t=1$, ha $t'=0$; $t=0$, ha $t'=1$;

B jelentése $-T_B-X_2$, ahol T_B jelentése (CO), ha $t=0$, T_B jelentése X, ha $t'=0$, X jelentése a fenti;

X_2 jelentése egy egyértékű csoport, és olyan, hogy a megfelelő B prekursor kielégíti az 5. tesztet és/vagy a 4. tesztet; az említett $-T_B-X$ prekursor, ahol T_B jelentése szabad vegyérték, egy O-Z vagy Z csoporttal telítve van, ahol $Z=H$ vagy R_{1a} , $R_{1a} = 1-10$ szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, előnyösen 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy egy

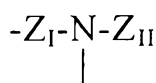


csoporttal, ahol Z_I vagy Z_{II} azonos Z értékével vagy attól különbözik, attól függően, hogy $T_B = CO$ vagy X, t , t' értékekkel kapcsolatban;

azzal a megkötéssel, hogy:

az $A=R-T_I-$ csoport, ahol a szabad vegyérték az alábbiak szerint van telítve:

- ha $t'=0$ a következő csoporttal:
- O-Z, ahol $Z=H$ vagy R_{1a} , amelynek jelentése a fenti, vagy



csoporttal, ahol Z_I és Z_{II} jelentése a fenti,

- ha $t=0$, X-Z csoporttal, ahol X és Z jelentése a fenti,

olyan, hogy a következő 1-3. tesztek közül legalább egynek megfeleljen;

ahol az 1. teszt (NEM) egy in vivo teszt, amelyet négy, patkányokból álló csoporton végzünk (mindegyik csoport 10 patkányt tartalmaz), ezek közül kettő kontroll csoport, kettő kezelt csoport, amely kontroll és kezelt csoportok közül egyet 25 mg/kg s.c. N-etilmaleimiddel (NEM) kezelünk, a kontrollokat hordozóanyaggal és a kezelt csoportokat hordozó + $A=R-T_1$ - hatóanyaggal kezelünk, ahol a szabad vegyérték a fentiek szerint telítve van, a hatóanyag dózisa azonos a maximális dózissal, amelyet azok a patkányok, amelyeknek nem adagoltunk NEM vegyületet, elviselnek, azaz az a legmagasabb dózis, amelynél az állatoknál nem jelentkezik toxicitás, azaz észrevehető mértékben nem megfigyelhető; a hatóanyag kielégíti az 1. tesztet, azaz a hatóanyag alkalmazható az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, ha a patkány csoport, amelyeket NEM + hordozó + hatóanyag kombinációval kezeltünk, gasztrointesztinális károsodást mutat, vagy , ha a csoport, amelyet NEM + hordozó + hatóanyag kombinációval kezeltünk, gasztrointesztinális károsodást mutat, ami nagyobb, mint a hordozóval kezelt csoportnál, vagy a hordozó + hatóanyag kombinációval vagy a hordozó + NEM kombinációval kezelt csoportnál megfigyelt;

ahol a 2. teszt(CIP) egy in vitro teszt, amelynél humán endoteliális sejteket gyűjtünk a köldök vénából standard körülmények között, majd két csoportra osztjuk (mindegyik csoport öt párhuzamost tartalmaz), amelyek közül az egyiket 10^{-4} M hatóanyagot és tenyészközeget tartalmazó keverékkel keze-

lünk, a másikat csak hordozóval, majd kumén-hidroperoxidot (CIP) adagolunk 5 mmól koncentrációban tenyészközegekben mind a két csoporthoz; a hatóanyag kielégíti a 2. tesztet, azaz a hatóanyag alkalmazható az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, ha a CIP által kiváltott apoptózis (sejt károsodás) gátlása nem statisztikailag szignifikáns $p < 0,01$ értéknél, viszonyítva a hordozóval és CIP-el kezelt csoporthoz;

ahol a 3. teszt (L-NAME) egy in vivo teszt, amelyet négy patkányokból álló csoporton (mindegyik tíz patkányt tartalmaz) végzünk négy héten át, amelyeknek ivóvizet adagolunk, a kontroll csoport (két csoport) és a kezelt csoport (két csoport) két csoportot alkot, amelyek közül egy kontroll csoportnak és egy kezelt csoportnak négy héten át az ivóvízhez N- ω -nitro-L-arginin-metil-észter (L-NAME) adagolunk 400 mg/l koncentrációban; a kontroll csoportnak 4 héten át hordozót adagolunk, a kezelt csoportnak 4 héten át hordozó + hatóanyag kombinációt adagolunk, a hordozó vagy hordozó+hatóanyag kombinációt naponta egyszer adagoljuk, és a hatóanyag mennyisége az a maximális dózis, amelyeket az a patkány csoport elvisel, amelyeket nem kezeltünk elő L-NAME vegyülettel, azaz az a legmagasabb dózis, amely toxicitás nélkül adagolható, azaz észrevehető toxicitás nélkül; a 4 hét után a víz adagolást 24 órára megszüntetjük, majd a patkányokat leöljük, meghatározzuk a vérnyomást 1 órával a leölés előtt, majd a leölés után a patkányoknál mérjük a plazma glutamin-piruvín-tranzamináz (GPT) mennyiséget és vizsgáljuk a gyomor szövetet; a hatóanyag kielégíti a 3. tesztet, azaz a hatóanyag alkalmazható az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, ha az L-NAME +

hordozó + hatóanyag kombinációval kezelt csoportnál nagyobb májkárosodást (nagyobb GPT értékt) és/vagy gyomorkárosodást és/vagy kardiovaszkuláris károsodást (nagyobb vérnyomás érték mutatkozik) találunk, összehasonlítva a csak hordozóval kezelt csoporttal vagy a hordozó + hatóanyag kombinációval kezelt csoporttal vagy a hordozó + L-NAME kombinációval kezelt csoporttal;

ahol a 4. teszt egy analitikai vizsgálat, amelyet úgy végzünk, hogy 10^{-4} M mennyiségű prekuzort tartalmazó metanolos oldatot adagolunk DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil-szabad gyök) metanolos oldatához; majd az oldatot szobahőmérsékleten fénytől elzárva tartjuk 30 percen át, majd mérjük a tesztoldat és a csak DPPH-t tartalmazó oldat abszorpcióját 517 nm-en; majd prekuzor által a DPPH révén kiváltott gyökképződés gátlását számoljuk százalékos mennyiségben a következő összefüggés alapján:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

ahol A_s és A_c jelentése a teszt vegyület + DPPH kombinációt tartalmazó oldat, illetve a csak DPPH-t tartalmazó oldat abszorpciója; a B prekuzor vegyület megfelel a 4. tesztnek, ha a gátlás százalékos értéke nagyobb vagy egyenlő 50%;

ahol az 5. teszt egy analitikai vizsgálat, amelyet úgy végzünk, hogy 10^{-4} M B prekuzor - amelynek szabad vegyértékét a fentiek szerint telítettük - metanolos oldatának alikvot részét egy oldathoz adagoljuk, amelyet úgy nyertünk, hogy 2 mmól dezoxiribóz vizes oldatát elkevertük 100 mmól foszfát pufferral és 1 mmól $\text{Fe}_{II}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ sóval; majd az oldatot 37°C-on 1 órán át inkubáljuk, majd ilyen sorrendben hozzáadjuk 2,8%-os



vizes triklórecetsav oldat és 0,5 M tiobarbitursav alikvot részét, majd 15 percig 100°C-on keverjük és mérjük a vizsgálati oldatok abszorpcióját 532 nm-en; a B vagy B_I vagy C=-T_c-Y-H prekursorok százalékos inhibíciós hatását az Fe_{II} által kiváltott gyökképződésére a következő összefüggés alapján számoljuk:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

ahol A_s és A_c jelentése a vizsgálandó vegyületek és vas sôt, valamint a csak vas sôt tartalmazó oldatok abszorpciója, a vegyület kielégíti az 5. tesztet, ha a fentiek szerint meghatározott százalékos inhibíció értéke a B prekurzornál nagyobb vagy egyenlő 50%.

Előnyösen a B prekurzort, amely kielégíti az 5. tesztet a következő vegyületek közül választjuk:

- aminosavak: aszpartinsav (PI) képletű vegyület, hisztidin (PII) képletű vegyület, 5-hidroxitriptofán (PIII) képletű vegyület, 4-tiazolidinkarbonsav (PIV) képletű vegyület, 2-oxo-4-tiazolidinkarbonsav (PV) képletű vegyület;
- mono- és polialkoholok és tiolok: 2-tiouracil (QI) képletű vegyület, 2-merkaptóetanol (QII) képletű vegyület, eszperidin (QIII) képletű vegyület, szekalciferol (QIV) képletű vegyület, 1-α-OH D2 vitamin (QV) képletű vegyület, flokalcitriol (QVI) képletű vegyület, 22-oxa-kalcitriol (QVII) képletű vegyület, D3 vitamin-származék A vitamin csoporttal észterezve (QVIII) képletű vegyület, (QIX) képletű vegyület, 24,28-metilén-1α-hidroxivitamin D2 (QX) képletű vegyület, 1α,25-dihidroxivitamin D2-ből származtatott vegyület (QXI) képletű vegyület, 2-merkaptimidazol (QXII) képletű vegyület,



- borostyánkősav (RI) képletű vegyület,
- (RII) általános képletű vegyület, amelyek képletében $n^{\circ}3$ értéke azonosan vagy különbözően zéro vagy 1, $n3$ értéke azonosan vagy különbözően 0-tól 3-ig terjedő szám; W jelentése azonosan vagy különbözően valamely következő csoport: HX, ahol X jelentése a fenti, COOH, R', OR', ahol R' jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-20 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport; Rf, ORf, ahol Rf jelentése azonos R' jelentésével, de legalább egy halogénatomot tartalmaz a H helyett, ez előnyösen F; a W csoportok közül legalább egy jelentése XH, a hatóanyag reakcióképes csoportja karboxilcsoport; vagy COOH, ha a hatóanyag reakcióképes csoportja XH; ha $n^{\circ}=0$, ha $n3$ értéke 0-tól eltérő, akkor az $n3$ csoport szabad vegyértéke egy vagy több valamely következő csoporttal telítve van: R', OR', Rf, ORf, H; ha $n^{\circ}3=0$ és $n3=0$, a szabad vegyérték H-val van telítve.

A B prekursor vegyületet, amely a 4. tesztet kielégíti, előnyösen a következő vegyületek közül választjuk:

- aminosavak, amelyek a következők: L-karnozin (CI) képletű vegyület, anszerin (CII) képletű vegyület, szelenocisztein (CIII) képletű vegyület, szelenometionin (CIV) képletű vegyület, penicillamin (CV) képletű vegyület, N-acetil-penicillamin (CVI) képletű vegyület, cisztein (CVII) képletű vegyület, N-acetilcisztein (CVIII) képletű vegyület, glutation (CIX) vagy ezek észterei, előnyösen etil- vagy izopropil-észterei.

A (CV) képletű vegyület, (CVI) képletű vegyület, (CVII) és (CVIII) képletű vegyület esetén, ahol SH csoport van jelen, a megfelelő $SN(O)_s$ vegyület is alkalmazható, ahol s értéke 1 vagy 2;

- hidroxisavak a következők közül: galluszsav (DI) képletű vegyület, ferulsav (DII) képletű vegyület, gentizinsav (DIII) képletű vegyület, citromsav (CIV) képletű vegyület, kávéssav (DV) képletű vegyület, hidrokávéssav (DVI) képletű vegyület, p-kumarinsav (DVII) képletű vegyület, vanilinsav (DVIII) képletű vegyület, klorogénsav (DIX) képletű vegyület, kinurénsav (DX) képletű vegyület, sziringinsav (DXI) képletű vegyület,
- aromás és heterociklusos mono- és polialkoholok a következők közül:
nordihidrogvaiaretinsav (EI) képletű vegyület, kvercetin (EII) képletű vegyület, katechin (EIII) képletű vegyület, kaempferol (EIV) képletű vegyület, szulfuretin (EV) képletű vegyület, aszskorbinsav (EVI) képletű vegyület, izoaszskorbinsav (EVII) képletű vegyület, hidrokinon (EVIII) képletű vegyület, gosszipol (EIX) képletű vegyület, reduktsav (EX) képletű vegyület, metoxihidrokinon (EXI) képletű vegyület, hidroxihidrokinon (EXII) képletű vegyület, propilgallát (EXIII) képletű vegyület, szaharóz (EXIV) képletű vegyület, E vitamin (EXV) képletű vegyület, A vitamin (EXVI) képletű vegyület, 8-kinolol (EXVII) képletű vegyület, 3-terc-butyl-4-hidroxianizol (EXVIII) képletű vegyület, 3-hidroxiflavon (EXIX) képletű vegyület, 3,5-terc-butyl-p-hidroxitoluol (EXX) képletű

- vegyület, p-terc-butilfenol (EXXI) képletű vegyület, timolol (EXXII) képletű vegyület, xibornol (EXXIII) képletű vegyület, 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenziltioglikolát (EXXIV) képletű vegyület, 4'-hidroxibutiranilid (EXXV) képletű vegyület, gvaiaol (EXXVI) képletű vegyület, tokol (EXXVII) képletű vegyület, izoeugenol (EXXVIII) képletű vegyület, eugenol (EXXIX) képletű vegyület, piperonil-alkohol (EXXX) képletű vegyület, allopurinol (EXXXI) képletű vegyület, koniferil-alkohol (EXXXII) képletű vegyület, 4-hidroxifenetil-alkohol (EXXXIII) képletű vegyület, p-kumarin-alkohol (EXXXIV) képletű vegyület, kurkumin (EXXXV);
- aromás és heterociklusos aminok a következők közül: N,N'-difenil-p-feniléndiamin (MI) képletű vegyület, etoxikvin (MII) képletű vegyület, tionin (MIII) képletű vegyület, hidroxikarbamid (MIV);
 - legalább egy szabad savcsoportot tartalmazó vegyület a következők közül: 3,3'-tiodipropionsav (NI) képletű vegyület, fumársav (NII) képletű vegyület, dihidroximaleinsav (NIII) képletű vegyület, tioktinsav (NIV) képletű vegyület, edetinsav (NV) képletű vegyület, bilirubin (NVI) képletű vegyület, 3,4-metiléndioxycinnaminsav (NVII) képletű vegyület, piperonilsav (NVIII).

A hatóanyagot és a B prekursor vegyületeket a technika állásából ismert eljárások szerint állítjuk elő, például a következő szakkönyvben leírtak szerint: "The Merck Index, 12a kiadás, (1996).

A D3 vitamin retinsav-származékát (QVIII képlet) a JP 93039261 számú szabadalmi leírás szerint (C.A. 119 117617), a (QIX) képletű vegyületet az EP 562497 számú szabadalmi leírás szerint; a 24,28-metilén-1 α -hidroxivitamin D2 (QX) az EP 578494 számú szabadalmi leírás szerint; és a dehidroxivitamin D2 (QXI) származékot az EP 549318 számú szabadalmi leírás szerint állítjuk elő.

Előnyösek azok a B vegyületek, amelyek kielégítik a 4. tesztet.

Az (I) általános képletű vegyületben lévő R hatóanyag prekursor azonosítására szolgáló tesztek részletesen a következők:

1. teszt (NEM): az N-etilmaleimid (NEM) adagolását követően kialakuló szabad gyökök által kiváltott oxidatív stressz okozta gasztrointesztinális károsodások kiértékelése (H. G. Utley, F. Bernheim, P. Hochstein "Effects of sulphydril reagents on peroxidation in microsomes" Archiv. Biochem. Biophys. 118, 29-32 1967).

A vizsgálati állatokat (patkányok) a következő csoportokba osztjuk (mindegyik csoportba 10 állat):

A) kontroll csoport

1° csoport: kezelés: csak hordozóval (1 t/tf% vizes karboximetilcellulóz szuszpenzió, dózis 5 ml/kg, ha a hatóanyagot o.s. adagoljuk vagy fiziológiai sóoldat, ha az adagolást parenterálisan, például szubkután, intraperitoneálisan, intravénásan vagy intramuszkulárisan végezzük),

2° csoport: kezelés: a fentiek szerinti hordozó + NEM,

B) hatóanyaggal kezelt csoportok:

I csoport: kezelés: hordozóanyag + hatóanyag,

II csoport: kezelés: hordozóanyag + hatóanyag + NEM.

Az adagolást a hatóanyagra ismert adagolások szerint végezzük és ez lehet orális vagy szubkután, intraperitoneális, intravénás vagy intramuszkuláris.

A NEM dózisa 25 mg/kg fiziológiás oldatban (szubkután adagolásnál) és a hatóanyagot 1 órával később a hordozóban szuszpendálva adagoljuk egy dózisban, amely megfelel a maximálisnak vagy a legmagasabb olyan dózisban, amely még az azon csoportba tartozó patkányok számára elviselhető, amelyeket nem kezeltünk elő NEM vegyülettel, azaz a legmagasabb adagolható dózis, amelynél nem mutatkozik toxicitás, azaz tisztán nem kivehetők ezek szimptómái. Az állatokat 24 óra elteltével leöljük, majd vizsgáljuk a gasztrointesztinális nyálka károsodását.

A hatóanyag kielégíti az 1. tesztet, azaz alkalmazható a (I) és (II) vegyületek előállítására, ha a NEM + hordozóanyag + hatóanyag kombinációval kezelt patkányoknál gasztrointesztinális károsodás mutatható ki, vagy az észlelt gasztrointesztinális károsodás nagyobb, mint amit az a csoport mutat, amelyet csak hordozóval vagy hordozó + hatóanyag kombinációval vagy hordozó + NEM kombinációval kezeltünk, még akkor is, ha a hatóanyag farmakoterápiás hatásossága specifikus tesztekkel vizsgálva nem csökkent szignifikáns mértékben.

2. teszt (CIP): az endoteliális sejt védelmi paraméterei kumol-hidroperoxid (CIP) által indukált oxidatív stressz hatással szemben.

Köldök vénából származó endoteliális sejteket állítunk elő ismert módon. A friss köldök vénákat 0,1 tömeg%-os kollagenáz oldattal telítjük és 37°C-on 5 percig inkubáljuk.

Ezután a vénákat átöblítjük M 199 (GIBCO, Grand Island, NY) pH 7,4 közeggel, amelyhez még a példákban leírt anyagokat adagoljuk. A sejteket ezután az öblítő folyadéktól elválasztjuk centrifugálással, T-75 tenyészközegekbe visszük és humán fibronektinnel előkezeljük. A sejteket ezután ugyanezen tápközegekben összegyűjtjük, hozzáadunk 10 ng/ml mennyiségű szarvasmarha hypothalamus növekedési faktort. Ha primer sejt tenyészetben (azaz amelyet közvetlenül ex vivo nyerünk) a sejtek egyetlen rétegű összefolyó sejteket alkotnak (kb. 8 000 000 sejt/edény), a tenyésztést leállítjuk, a rétegeket átmossuk és tripszinezük. A szuszpenziókat ezután egy 24 lyukú sejt tenyésztő lemez lyukaiba visszük, a lyukak feléhez ugyanezen tenyészközeget adjuk, amely 10^{-4} M hatóanyagot tartalmaz, majd 37°C-on állandó nedvességtartalom mellett inkubáljuk. Csak az első szubkultúrából származó sejteket alkalmazzuk a kumul-hidroxiperoxidos (CIP) kísérleteknél. A sejteket morfológiai vizsgálattal és a VIII faktorral szembeni specifikus immunológiai reakciójuk alapján azonosítjuk mint endoteliális sejteket; ezek a tenyészetek nem mutattak semmi myocytáktól vagy fibroblasztoktól származó szennyeződést.

A teszt megkezdése előtt a sejt tenyészközeget eltávolítjuk a celluláris rétegekből és gondosan fiziológiás sóoldattal átmossuk 37°C-on. A tenyésztőlemez lyukait ezután 1 órán át 5 mM mennyiségű CIP jelenlétében inkubáljuk. A sejt károsodás (apoptosis) kiértékelést úgy végezzük, hogy meghatározzuk a

DNS fragmentáció százalékos változását viszonyítva a kontroll csoporthoz (csak CIP vegyülettel kezelt csoport), meghatározva a fluoreszcencia változást 405-450 nm-nél. A vizsgálatokat öt párhuzamos mintán végezzük.

A hatóanyag eleget tesz a tesztnek, azaz alkalmazható az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, ha a CIP által indukált apoptózis (sejtkárosodás) inhibíciója viszonyítva a csak CIP-pel kezelt mintákhoz nem statisztikusan szignifikáns $p < 0,01$ értéknél.

3. teszt (L-NAME): L-NAME (N^w -nitro-L-arginin-metil-észter) adagolásával indukált endoteliális diszfunkció kiértékelése (J. Clin. Investigation 90, 278-281, 1992).

Az endoteliális funkciókat az L-NAME adagolásával indukált gasztrointesztinális nyálkakárosodás, májkárosodás és magas vérnyomás meghatározásával vizsgáltuk, értékeltük.

A kísérleti patkányokat az alábbiakban megadott csoportokba osztottuk: az L-NAME adagolásánál a kezelést 4 héten át végeztük, a vegyületet 400 mg/l mennyiségben ivóvízben adagoltuk. A következő csoportokat alakítottuk ki (csoportonként 10 állat):

A) kontroll csoportok

1° csoport: csak hordozót adagoltunk (1 t/tf% karboximetil-cellulóz vizes szuszpenziója, dózis 5 ml/kg, ha a hatóanyagot o.s. adagoltuk, fiziológiás sóoldat, ha az adagolást parenterálisan végeztük),

2° csoport: hordozó + L-NAME,

B) hatóanyaggal kezelt csoportok:

3° csoport: hordozó + hatóanyag,

4° hordozó + hatóanyag + L-NAME.

Az adagolást a hatóanyagra ismert módon végzetük orálisan, szubkután, intraperitoneálisan, intravénásan vagy intramuszkulárisan.

A hatóanyagot azon legnagyobb dózisban adagoltuk, amely még elviselhető az állatoknak, amelyeket L-NAME vegyülettel nem kezeltünk, azaz az a legmagasabb dózis, amelynél nyilvánvaló toxicitás nincs, azaz észrevehető szimptómák nem jelentkeznek. A hatóanyagot naponta egyszer, 4 héten át adagoltunk.

A 4 hetes kezelés elteltével az ivóvizet megvontuk, majd 24 óra elteltével az állatokat leöltük.

1 órával a leölést megelőzően meghatároztuk a vérnyomást és a vérnyomás növekedését tekintettük a vaszkuláris endoteliumra kifejtett károsodásnak. A gyomor nyálkahártya károsodást az 1. tesztnél (lásd F1. példa) leírtak szerint végeztük. A májkárosodást a glutamin-piruvín transzamináz (GPT növekedés) meghatározásával vizsgáltuk az állatok leölése után.

A hatóanyag megfelel a 3. tesztnek, azaz alkalmazható az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, ha az L-NAME + hatóanyag + hordozó kombinációval kezelt állatoknál nagyobb májkárosodást (GPT) és/vagy nagyobb gyomorkárosodást és/vagy nagyobb kardiovaszkuláris károsodást (magasabb vérnyomás) tapasztaltunk, viszonyítva a csak hordozóval vagy hordozó + hatóanyag kombinációval vagy hordozó + L-NAME kombinációval kezelt csoportokhoz; még akkor is, ha

a hatóanyag farmakoterápiás hatásossága specifikus vizsgálattal meghatározva szignifikánsan nem csökkent.

A fentiekben az 1. és 3. in vivo teszteknel a hatóanyag terápiás indexe csökkent, mivel a szokásos dózis, amelynél a hatóanyag hatását kifejtheti, tovább nem volt elviselhető.

A 4. teszt egy kolorimetriás vizsgálat, amellyel megállapíthatjuk, hogy a B prekursor gátolja-e a DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil) által indukált gyökök képződését (M.S. Nenseter és mtársai, *Atheroscler. Thromb.* 15, 1338-1344, 1995).

A vizsgálandó anyagokból 100 μmol koncentrációjú metanolos oldatot készítünk, és az oldatok alikvot részét 0,1 M DPPH-t tartalmazó metanolos oldathoz adagoljuk. A kapott oldatokat szobahőmérsékleten fénytől védve 30 percig tároljuk, majd mérjük az abszorpciójukat 517 nm hullámhosszon, egyidejűleg a megfelelő, hasonló koncentrációjú DPPH oldattal. Meghatározzuk az abszorpció növekedését az azonos koncentrációjú DPPH oldathoz viszonyítva. A vizsgált vegyület hatásosságát a DPPH indukált gyökképződés gátlására a következő összefüggés alapján számoljuk:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

ahol A_s és A_c jelentése a vizsgálandó vegyület és DPPH kombináció, illetve a csak DPPH-t tartalmazó oldat abszorpciója.

A B prekursor vegyület kielégíti a 4. tesztet, ha a DPPH-ból származó gyökképződés százalékos gátlása, amelyet a fentiek szerint határoztunk meg, nagyobb vagy egyenlő 50%.

Az 5. teszt egy kolorimetriás vizsgálat, amelynél a vizsgálandó vegyületekből 10^{-4} M koncentrációjú metanolos oldatot



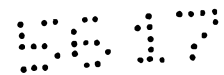
készítünk és ennek 0,1 ml alikvot részét beadagoljuk egy vizsgálócsőbe, amely 0,2 ml oldatot tartalmaz, amelynek összetétele a következő: 2 ml 2 M dezoxiribóz, 0,4 ml foszfát puffer pH 7,4, 100 mM és 0,1 ml 1 mM $\text{Fe}_{\text{II}}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ só 2 mM HCl-ben. A vizsgálócsöveket 37°C-on 1 órán át inkubáljuk, majd mindegyikhez a következőket adagoljuk ebben a sorrendben: 0,5 ml 2,8%-os vizes trifluorecetsav oldat és 0,5 ml vizes 0,1 M tiobarbitursav oldat. A referencia oldatot úgy nyerjük, hogy csak a fentiek szerinti vizes oldatot tartalmazó vizsgálócsőhöz 0,5 ml metanolt adagolunk. A vizsgálócsöveket lezárjuk, olajfürdőn 100°C-on 15 percig melegítjük. Rózsaszín elszíneződés alakul ki, amelynek intenzitása arányos a gyökös oxidációs degradációt szenvedő dezoxiribóz mennyiségével. Az oldatokat szobahőmérsékletre lehűtjük és mérjük az abszorpciót 332 nm-en a vakpróbához viszonyítva. A B prekursornak az Fe_{II} által kiváltott gyökképződésre kifejtett gátló hatását a következő összefüggés alapján számoljuk:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

ahol A_s és A_c jelentése a vizsgálati vegyület + vas só kombinációt, illetve a csak vas sót tartalmazó oldat abszorpciója, a vegyület kielégíti az 5. tesztet, ha a gyökképződés százalékos gátlása nagyobb vagy egyenlő 50%.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti (I) általános képletnek megfelelő vegyületek oxidatív stressz hatások között fokozott terápiás indexet mutatnak, viszonyítva a prekursor hatóanyagokhoz.

Illusztrációképpen a fentiekben ismertetett vizsgálatoknál a következő vegyületekre hivatkozunk (lásd a táblázatokat).



1. teszt: prekursor hatóanyag: indomethacin

- Maximálisan adagolható dózis patkányoknak 2,5 mg/kg p.o. Nagyobb dózisok esetében toxicitás állapítható meg, ez enteropátiával, remegéssel és egészen a halálig való lenyugtással jellemezhető (24 órán belül).

- A NEM + indomethacin kombinációval kezelt patkányok a fenti dózisban gasztrointesztinális károsodást szenvednek.

Mivel a NEM vegyülettel kezelt állatoknál az indomethacin gasztrointesztinális károsodást vált ki, ez kielégíti az 1. tesztet. Az indomethacin ily módon alkalmazható a találmány szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására.

2. teszt: prekursor hatóanyag: indomethacin, paracetamol és mesalamine.

Az indomethacin és paracetamol kielégíti a 2. tesztet, mivel a CIP vegyülettel kiváltott sejtkárosodás (apoptosis) gátlása nem különbözik szignifikáns mértékben a kontrollhoz viszonyítva.

A fentiek alapján ezek a hatóanyagok alkalmazhatók az (I) és (II) általános képletű találmány szerinti vegyületek előállítására.

Ezzel szemben a mesalamine nem elégíti ki a 2. tesztet, mivel gátolja a CIP által indukált apoptosist. Ezért a mesalamine a 2. teszt alapján nem alkalmazható prekursorként a találmány szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására. Azt találtuk azonban, hogy a mesalamine az 1. teszt szerint gasztrointesztinális károsodást okoz.

Ennek alapján a mesalamine is alkalmazható az (I) és (II) általános képletű találmány szerinti vegyületek prekursoraként.

3. teszt (L-NAME prekursor hatóanyagok): paracetamol, simvastatin, omeprazole

A paracetamol és simvastatine kielégíti a 3. tesztet, mivel az okozott gyomor- és májkárosodás nagyobb, mint az L-NAME + hordozó kombináció és a hatóanyag + hordozó kombináció által kiváltott károsodás.

Ily módon ezek a hatóanyagok prekuzorként alkalmazhatók a találmány szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek előállításánál.

Ezzel szemben azt találtuk, hogy az omapresole sem gyomor- sem májkárosodást nem okoz, sem nem befolyásolja a vérnyomást. A 3. teszt alapján az omeprasole nem alkalmazható a találmány szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek előállításánál prekuzorként.

4. teszt (teszt a B prekursor vegyületekhez)

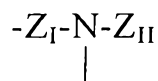
Az N-acetilcisztein az említett tesztnél 100%-osan gátolja a DPPH által indukált gyökök képződését. Mivel ez a százalékos érték nagyobb, mint az 50%-os limit, ez a hatóanyag nem alkalmazható a találmány szerinti megoldásnál B prekuzorként.

A 4-tiazolidin-karbonsav nem gátolja semmilyen mértékben a DPPH által indukált gyökképződést (5. táblázat), így ez a hatóanyag nem elégíti ki a 4. teszt követelményeit és B prekuzorként akkor alkalmazható, ha az 5. teszt követelményeinek megfelel.

5. teszt (teszt a B prekursorhoz)

Az e tesztre vonatkozó III. táblázatból kitűnik, hogy a 4-tiazolidin-karbonsav kielégíti az 5. teszt követelményeit, mivel a gátlás értéke 100%. Ily módon ez a vegyület B prekursoraként alkalmazható.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekben előnyösen a B csoport szabad reakcióképes funkciós csoportokat tartalmaz, ezek előnyösen egy vagy több valamely következő csoport: XZ vagy



ahol X, Z, Z_I és Z_{II} jelentése a fenti vagy COOH , $=\text{NH}$ csoport.

Ha a B csoport szabad reakcióképes csoportot tartalmaz, az megfelelően reagáltatható a (III) általános képletű vegyületekkel, ahol a szabad vegyérték reakcióképes csoporttal telítve van és így képes a B reakcióképes csoportjával reagálni, a (III) általános képletben

n_{IX} értéke 0 -tól 3-ig terjedő szám, előnyösen 1,

R_{TIX} , $R_{TIX'}$ jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy egy egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen R_{TIX} , $R_{TIX'}$ jelentése hidrogénatom.

Y^3 jelentése egy telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely legalább egy nitrogénatomot, előnyösen egy vagy két nitrogénatomot tartalmaz, amely gyűrű 5 vagy 6 atomos, az Y^3 gyűrű adott esetben szubsztituálva is lehet, a szubsztituens lehet például CH_2OH csoport.

A (III) általános képletben Y^3 jelentése előnyösen egy valamely (Y1)-(Y15) képletű nitrogéntartalmú csoport.

Különösen előnyösen Y^3 jelentése piridilcsoport (Y12).

Az (I) általános képletű vegyületek sóit úgy állítjuk elő, hogy szerves oldószerben, például acetonitrilben, tetrahidrofuranban reagáltatjuk ekvimoláris mennyiségű megfelelő szerves vagy szervetlen savval.

A szerves savak közül példaképpen említjük a következőket: oxálsav, borkősav, maleinsav, borostyánkősav, citromsav.

A szervetlen savak közül említjük például a következőket: salétromsav, sósav, kénsav, foszforsav.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a prekursor hatóanyagok terápiás indikációinál a kívánt előnyök biztosítására, ezek közül néhány hatóanyag csoportot a következőkben sorolunk fel:

- Gyulladásgátló NSAID hatóanyagok: a találmány szerinti vegyületek igen jól tolerálhatók és hatásosak még akkor is, ha a szervezet legyengült és oxidatív stresszhatásnak van kitéve. Ezek a hatóanyagok alkalmazhatók olyan patológias körülmények között is, amikor a gyulladás jelentős patogén szerepet játszik, így például a korlátozás szándéka nélkül rák, asztma, miokardiális infarktus esetén.
- Adrenerg blokkolók, α - vagy β -blokkoló típusúak: az (I) általános képletű vegyületek hatásspektruma szélesebb, mint a kiinduló hatóanyagoké: a simaizmokra kifejtett közvetlen hatáshoz a májvezetékek konrtakcióját vezérlő idegi β -adrenerg jelek gátlása társul. A légzőrendszert befolyásoló mellékhatások (köhögés, légcső kontrakció) kisebbek.

- Anti-trombotikus hatóanyagok: a vérlemezke aggregációt gátló hatás fokozottabb és aszpirin-származékok esetében jobb a gyomorban való elviselhetőség.
- Hörgőtágítók és a kolinerg rendszerre ható anyagok: a kardiovaszkuláris rendszert befolyásoló mellékhatások (tachycardia, magas vérnyomás) kisebbek.
- Köptetőanyagok és mucolytikus hatóanyagok: a gasztrointesztinális elviselhetőség jobb.
- Difoszfónátok, a gasztrointesztinális traktusra kifejtett toxikus hatás drasztikus mértékben kisebb.
- Foszfodiészteráz (PDE) inhibitorok (hörgőtágítók): a terápiás hatás nő azonos dózis mellett; így módon lehetséges a találmány szerinti hatóanyagokat alacsonyabb dózisban adagolni és így csökkenteni a mellékhatásokat.
- Leukotrién-ellenes hatóanyagok: jobb hatásosság.
- ACE inhibitorok: jobb terápiás hatásosság, a légzőszervi rendszerre ható kisebb mellékhatások (köhögés, nehézlégzés).
- Anti-diabetikus szerek (inzulin szenzitizáló és hypoglikemizáló), antibiotikus, vírus-ellenes, tumor-ellenes, anti-kolitisz hatóanyagok és a demencia kezelésénél felhasználásra kerülő hatóanyagok: jobb hatásosság és/vagy jobb elviselhetőség.

A találmány szerinti vegyületeknél prekurzorként alkalmazható hatóanyagok közé tartoznak az összes olyan hatóanyagok, amelyek kielégítik a fenti 1., 2., 3. tesztek legalább egyikét. Példaképpen az ilyen prekurzor hatóanyagok közül említjük a következőket:

gyulladásgátló hatóanyagok: aceclofenac, acetaminofen, acetilszalicilsav, 5-amino-acetilszalicilsav, alclofenac, alminoprofen, amfenac, bendazac, bermoprofen, α -bisabolol, bromfenac, bromosaligenin, bukloxisav, butibufen, carprofen, ciNEMtacin, clidanac, clopirac, diclofenac-nátrium, diflunisal, ditazol, enfenaminsav, etodolac, etofenamate, felbinac, fenbufen, fenclozinsav, fendosal, fenoprofen, fentiazac, fepradinol, flufenaminsav, flunixin, flunoxaprofen, flurbiprofen, glucametacin, glikol-szalicilát, ibuprofen, ibuproxam, indomethacin, indoprofen, isofezolac, isoxepac, isoxicam, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, meclofenaminsav, mefenaminsav, meloxicam, mesalamin, metiazinsav, mofezolac, naproxen, nifluminsav, oxaceprol, oxaprozin, oxifenbutazone, parsalmide, perisoxal, fenil-acetilszalicilát, olsalazine, pyrazolac, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, protizinsav, salacetamide, salicilamide O-ecetsav, szalicil-kénsav, salsalate, sulindac, suprofen, suxibuzone, tenoxicam, tiaprofensav, tiaramide, tinoridine, tolfenaminsav, tolmetin, tropesin, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen, zomepirac, tomoxiprol;

analgetikus hatású hatóanyagok: acetaminofen, acetaminosalol, aminochlorthenoxazin, acetilszalicil-2-amino-4-pikolinsav, acetilszalicilszalicilsav, anileridine, benoxaprofen benzilmorphine, 5-brómszalicil-acetátsav, bucetin, buprenorphine, butorphanol, capsaicine, cinchofen, ciramadol, clometacin, clonixin, codeine, desomorphine, dezocine, dihidrocodeine, dihidromorphine, dimepheptanol, dipyrrocetyl, eptazocine, ethoxazene, etilmorphine, eugenol,

floctafenine, fosfosal, glafenine, hidrocodone, hidromorphone, hidroxiipethidine, ibufenac, p-lactofenetide, levorphanol, meptazinol, metazocine, metopon, morphine, nalbuphine, nicomorphine, norlevorphanol, normorphine, oxicodone, oximorphone, pentazocine, fenazocine, fenocoll, fenoperidine, fenilbutazone, fenilszalicilát, fenilramidol, salicin, salicylamide, tiorphan, tramadol, diacerein, actarit;

a légzőszervi és húgyúti rendszerekre ható anyagok (hörgőtágítók és a kolinerg rendszerre ható anyagok köptetők/mucolytikumok, asztma-ellenes/antiallergiás antihisztamin hatóanyagok) közül:

hörgőtágítók és a kolinerg rendszerre ható anyagok:
acefylline, albuterol, bambuterol, bamifylline-, bevonium metil sulphate, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, chlorprenaline, dioxethedrine, diphylline, ephedrine, epinephrine, eprozinol, etafredine, etilnorepinephrine, etofylline, fenoterol, flutoprium-bromid, hexoprenaline, ipratropium bromide, isoetharine, isoprotenerol, mabuterol, metaproterenol, oxibutinin, oxitropium-bromid, pirbuterol, procaterol, protokylol, proxiphylline, reproterol, ricniterol, salmeterol, soterenol, terbutaline, 1-teobrominecetsav, tiotropium-bromid, tretocruinol, tulobuterol, zaprinast, cyclodrine, NS-21, 2-hidroxi-2,2-difenil-N-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il-metil)acetamid;

köptetők/mucolytikus hatóanyagok: ambroxol, bromexine, domiodol, erdosteine, gvaicol, gvaifenesin, jódozott glicerin, letosteine, mesna, sobrerol, stepronin, terpin, tiopronin;

asztna-ellenes/allergia-ellenes antihisztamin hatóanyagok:
acrivastine, alloclamide, amlexanox, cetirizine, clobenzepam,
chromoglycate, chromolyn, epinastine, fexofenadine,
formoterol, histamin, hidroxizine, levocabastine, lodoxamide,
mabuterol, matron s, montelukast, nedocromil, repirinast,
seratrodast, suplatast tozilát, terfenadine, tiaramide, urushiol,
bromhexine;

kardiovaszkuláris hatóanyagok (ACE-inhibitorok, béta-
-blokkolók, antitrombotikus és értágító hatóanyagok, anti-
diabetikumok és hypoglikémiás hatóanyagok):

ACE-gátlók: alacepril, benazepril, captopril, ceronapril,
cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril,
lisinopril, losartan, moveltipril, naphthopidil, perindopril,
guinapril, ramipril, spirapril, temoicapril, trandolapril, urapidil;

béta-blokkolók: acebutolol, alprenolol, amosulalol, aroti-
nolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bucumolol, bufetolol,
bufuralol, bunitrolol, bupranolol, butofilol, carazolol, carteolol,
carvedilol, celiprolol, cetamolol, dilevalol, epanolol, esmolol,
indenolol, labetalol, mepindolol, metipranolol, metoprolol,
moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivolol, nifenalol, nipridalol,
oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronethalol,
propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol,
timolol, toliprolol, xibenolol;

anti-trombotikus és vazóaktív hatóanyagok: acetorphan,
acetilszalicilsav, argatroban, bamethan, benfurodil-
hemiszuksinát, benziodarone, betahistine, brovincamin,
bufeniode, citicoline, clobenfurol, clopidogrel, cyclandelate,
dalteparin, dipyridamole, droprenilamin, enoxaparin, fendiline,

ifenprodil, iloprost, indobufen, isbogrel, isoxsuprine, heparin, lamifiban, midrodine, nadroparin, nicotinil-alkohol, nylidrin, ozagrel, perhexiline, fenylpropanolamina, prenylamin, papaveroline, reviparin nátriumsó, ridogrel, suloctidil, tinofedrine, tinzaparin, triflusal, xanthinol niacinate;

anti-diabetikumok: acarbose, carbutamide, glibornuride glybutiazol(e), miglitol, repaglinide, troglitazone, 1-butil-3-metanil-karbamid, tolrestat, nicotinamide;

tumor-ellenes szerek: ancitabine, anthramycin, azacitidine, azaserine, 6-azauridine, bicalutamide, carubicin, carzinophilin, chlorambucil, klorzotocin, cytarabine, daunorubicin, defosfamide, demecolcine, denopterin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, droloxifene, edatrexate, eflornithine, enocitabine, epirubicin, epitiostanol, etanidazole, etoposide, fenretinide, fludarabine, fluoruracil, gemcitabine, hexestrol, idarubicin, lonidamin, mannomustine, melphalan, menogaril, 6-merkaptopurine, methotrexate, mitobronitol, mitolactol, mitomycins, mitoxantrone, mopidamol, mycofenolinsav, ninopterin, nogalamycin, paclitaxel, pentostatin, rubicin, piritrexim, plicamycin, podophyllinsav, porfimer-nátrium, porfiornycin, propagermanium, puromycin, ranimustine, retinoinsav, roquinimex, streptonigrin, streptozocin, teniposide, tenuazonic acid, tiamiprine, tioguanine, tomudex, topotecan, trimetrexate, tubercidin, ubenimex, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, zorubicin;

fekély-ellenes szerek: ϵ -acetamidokapronsav, arbaprostil, cetraxate, cimetidine, ecabet, enprostil, esaprazole,

irsogladine, misoprostol, omeprazole, omoprostil,
pantoprazole, plaunotol, rioprostil, rosaprostol, rotraxate,
sofalcone, trimoprostil;

hyperlipidemiás szerek (sztatinok): atorvastatin,
cilastatin, dermostatin, fluvastatin, lovastatin, mevastatin,
nystatin, pentostatin, pepstatin, pravastatin sodium,
simvastatin;

antibiotikumok/vírus-ellenes szerek: antibiotikumok:
amdinocillin, amoxicillin, ampicillin, apalcillin, apicycline,
aspoxicillin, azidamfenicol, azidocillin, azlocillin, aztreonam,
benzoilpas, benzil penicillininsav, biapenem, bicozamycin,
capreomycin, carbenicillin, carindacillin, carumonam, cefaclor,
cefadroxil, cefamandole, cefatrizine, cefazedone, cefazolin,
cefbuperazone, cefclidin, cefdinir, cefditoren, cefepime,
cefetamet, cefixime, cefmenoxime, cefmetazole, cefminox,
cefodizime, cefonicid, cefoperazone, ceforanide, cefotaxime,
cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefozopran, cefpimizole,
cefpiramide, cefpirome, cefprozil, cefroxadine, cefsulodin,
ceftazidime, cefteram, ceftazole, ceftibuten, ceftiofur,
ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, cefuzonam, cephradine-
nátrium, cephalixin, cephaloglycin, cephaloridine,
cephalosporin C, cephalothin, cephapirin-nátrium, cephradine,
chloramfenicol, chlortetracycline, cinoxacin, clavulaninsav,
clometocillin, cloxacillin, cyclacillin, cycloserine,
demeclocycline, dicloxacillin, epicillin, fenbecillin, flomoxef,
floxacillin, hetacillie, imipenem, lenampicillin, loracarbef,
lymecycline, mafenide, meclocycline, meropenem,
metampicillin, methacycline, methicillin-nátrium, mezlocillin,

minocycline, moxalactam, mupirocin, myxin, negamycin, novobiocin, oxacillin, panipenem, penicillin G káliumsó, penicillin N, penicillin O, penicillin V, fenethicillin káliumsó, pipacycline, piperacillin, pirlimycin, porfiromycine, propycillin, quinacillin, ritipenem, rolitetracycline, sancycline, sedecamycin, spectinomycin, sulbactam, sulbenicillin, temocillin, tetracycline, ticarcillin, tigemonam, tubercidin, azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, enviomycin, erythromycin, josamycin, midecamycin, miokamycin, oleandomycin, rifabutin, rifamide, rifamycin, rifaximin, rokitamycin, spiramycin, troleandomycin, viomycin, virginiamycin;

amikacin, apramycin, arbekacin, dibekacin, dihidrostreptomycin, fortimicins, gentamicin, micronomicin, neomycin, netilmicin, paromomycin, ribostarnycin, sisomicin, spectinomycin, streptomycin, tobramycin, trospectomycin; bacampicillin, cefcapene pivoxil, cefpodoxime proxetil, panipenem, pivampicillin, pivcefalexin, sultamicillin, talampicillin;

carbomycin, clindamycin, lincomycin, mikanrycin, rosaramicin, ciprofloxacin, clinafloxacin, difloxacin, enoxacin, enrofloxacin, fleroxacin, flumequine, grepafloxacin, lomefloxacin, nadifloxacin, nalidixinsav, norfloxacin, ofloxacin, pazufloxacin, pefloxacin, pipemidinsav, piromidinsav, rifloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, trovafloxacin, clomocycline, guamecycline, oxitetracycline, nifurpirinol, nifurprazine; p-aminoszalicilsav, p-aminoszalicilsav-hidrazid, clofazimine, deoxidihidrostreptomycin,

ethambutol, glyconiazide, isoniazid, opiniazide, fenil-
-aminoszalicilát, rifampin, rifapentine, salinazid, 4-4'-
-szulfinildianilin, acediasulfone, dapsone, succisulfone, p-
-szulfanililbenzilamin, tiazolszulfon, acetil-szulfametoxi-
pirazin, mafenide, 4'-(metilszulfamoil)szulfanilanilid,
salazosulf adimidine, sulfabenzamide, sulfacetamide,
sulfachlorpyridasine, sulfachrysoidine, sulfacytine,
sulfadiazine, sulfadicramide, sulfadimethoxine, sulfadoxine,
sulfaethidole, sulfaguanidine, sulfaguanole, sulfalene,
sulfamerazine, sulfameter, sulfamethazine, sulfamethizole,
sulfamethomidine, sulfamethoxazole, sulfametoxipyridazine,
sulfametiltiazole, sulfametrole, sulfamidochrysoidine,
sulfamoxole, sulfanilamide, 2-p-szulfanililanol, N⁴-
-szulfanililszulfanilamid, szulfanililkarbamid, N-szulfanilil-
3,4-xilamid, sulfaperine, sulfafenazole, sulfaproxiline,
sulfapyrazine, sulfapiridine, sulfasomizole, sulfasymazine,
sulfatiazole, sulfathiokarbamid, sulfisomidine, sulfisoxazole, 4-
-sulfanilamido szalicilsav; negamycin, carumonan, cloxiquin,
nitroxoline, arginine, metronidazole;

vírus-ellenes hatóanyagok: acyclovir, amantadine,
cidofovir, cytarabine, didanosine, dideoxiadenosine, edoxudine,
fanciclovir, floxuridine, ganciclovir, idoxuridine, indanavir,
kethoxal, lamivudine, MADU, penciclovir, podophyllotoxin,
ribavirin, rimantadine, sacjuinavir, sorivudine, stavudine,
trifluridine, valacyclovir, vidarabine, xenazoinsav, zalcitabine,
zidovudine;

csontreszorpciót gátló anyagok (difoszfónátok):
alendronsav, butedronsav, etidronsav, oxidronsav,
pamidronsav, risedronsav;

demencia-ellenes hatóanyagok: amiridine, lazabemide,
mofegiline, salbeluzol, oxiracetam, ipidacrine, nebracetam,
tacrine, velnacrine.

Előnyösként említjük a következő anyagokat:

gyulladásgátlók közül: acetilszalicilinsav, 5-amino-
acetilszalicilsav, carprofen, diclofenac-nátrium, diflunisal,
etodolac, flufenaminsav, flunixin, flurbiprofen, ibuprofen,
indomethacin, indoprofen, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam,
loxoprofen, meclofenaminsav, mefenaminsav, meloxicam,
mesalamin, naproxen, nifluminsav, olsalazine, piroxicam,
salsalate, sulindac, suprofen, tenoxicam, tiaprofensav,
tolfenaminsav, tolmetin, zomepirac, tomoxiprol;

analgetikumok közül: acetaminofen,
acetilszalicilszalicilsav, benoxaprofen, buprenorphine,
butorphanol, capsaicin, diacerein, dihidrocodeine,
etilmorphine, eugenol, fenilbutazone, meptazinol, morphine,
nalbuphine, pentazocine, tiorphan, tramadol, actarit;

légzőszervi és urogenitális rendszerre ható anyagok közül:
(hörgőtágítók, hatóanyagok, amelyek a kolinerg rendszerre hat-
nak, köptetők/mucolytikumok, asztma-ellenes/allergi-ellens
antihisztamin hatóanyagok):

hörgőtágítók és a kolinerg rendszerre ható anyagok:
albuterol, carbuterol, clenbuterol, difylline, etofylline,
fenoterol, ipratropium bromide, metaproterenol, oxibutinin,
pirbuterol, salmeterol, terbutaline, tiotropium-bromid,

zaprinast, cyclodrine, NS-21, 2-hidroxi-2,2-difenil-N-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il-metil)acetamid;

köptetők/mucolytikumok: ambroxol, bromexine, guaiacol, sobrerol;

asztma-ellenes/allergia-ellenes antihisztamin hatóanyagok: cetirizine, chromoglycate, histamin, levocabastine, lodoxamide, montelukast, terfenadine, bromexine.

A kardiovaszkuláris hatóanyagok közül:

ACE-inhibitorok: captopril, enalapril, lisinopril, losartan, ramipril;

béta blokkolók: alprenolol, atenolol, bupranolol, labetalol, metipranolol, metoprolol, pindolol, propranolol, timolol;

anti-trombotikumok és vazoaktív hatóanyagok: acetilszalicilinsav, acetorphan, argatroban, clopidogrel, dalteparin, dipyridamole, enoxaparin, heparin, iloprost, midodrine, ozagrel, fenilpropanolamin trifusal;

antidiabetikumok: tolrestat, nicotinamide;

tumor-ellenes hatóanyagok közül: anthramycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, fluorouracil, methotrexate, vinblastine;

a fekély-ellenes szerek közül: cimetidine, omeprazole, pantoprazole;

anti-hyperlipidemiás hatóanyagok közül: lovastatin, pravastatin-nátrium, simvastatin;

antibiotikum/vírus-ellenes szerek közül: antibiotikumok: amoxicillin, ampicillin, aztreonam, biapenem, carbenecillin, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizine, cefoxitin, clavulaniosav, dicloxacillin, imipenem, meclocycline,

methacycline, moxalactam, panipenem, sulbactam,
azithromycin, erythromycin, josamycin, miokamycin,
rifabutine, rifamide, rifamycin, gentamicin, paromomycin,
sisomicin, bacampicillin, carbomycin, clindamycin,
ciprofloxacin, clinafloxacin, difloxacin, enrofloxacin,
lomefloxacin, nadifloxacin, norfloxacin, ofloxacin,
pipemidinsav, apicycline, clomocycline, oxitetracycline,
nifurpirinol, nifurprazine, isoniazid, rifampin, rifapentine,
dapsone, tiazolsulfone, sulfamethoxazole, sulfamoxole,
metronidazole, arginine;

vírus-ellenes szerek: acyclovir, famciclovir, ganciclovir,
penciclovir, ribavirin, vidarabine, zidovudine;

csontreszorpciót gátló anyagok: alendroninsav, etidronsav,
pamidronsav;

demencia-ellenes hatóanyagok: oxiracetam, tacrine,
velnacrine.

A fentiekben említett anyagokat, R prekursorokat a szakterületen ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, így például a következő szakirodalmi helyből ismertek szerint: "The Merck Index, 12. kiadás (1996). Ha hozzáférhető, a megfelelő izomerek, így optikai izomerek alkalmazhatók.

A tomoxiprolt például az EP 12 866 számú szabadalmi leírásban leírtak szerint lehet előállítani.

A szteroid vegyületeket, amelyekben $A = R$ — az S képpel írnuk le, ahol a CH csoportok hidrogénatomjai helyén vagy a CH₂ csoportok két hidrogénatomja helyén az alábbi szubsztituensek lehetnek jelen:

az 1-2 helyzetben: kettőskötés;

a 2-3 helyzetben: S1 képletnek megfelelő csoport:

a 2-helyzetben: Cl, Br;

a 3-helyzetben: CO, -O-CH₂-CH₂-Cl, OH;

a 3-4 helyzetben: kettőskötés;

a 4-5 helyzetben: kettőskötés;

az 5-6 helyzetben: kettőskötés;

az 5-10 helyzetben: kettőskötés;

a 6-helyzetben: Cl, F, CH₃, -CHO;

a 7-helyzetben: Cl, OH;

a 9-helyzetben: Cl, F;

a 11-helyzetben: OH, CO, Cl, CH₃;

a 16-helyzetben: CH₃, OH, =CH₂;

a 17-helyzetben: OH, CH₃, OCO(O)_{ua}(CH₂)_{va}CH₃, C≡CH

vagy S2 képletű csoport, ua értéke 0 vagy 1, va értéke 0-tól 4-ig terjedő szám;

a 16-17-helyzetben S3, S4 vagy S5 képletű csoport,

R és R' jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen R=R'=CH₃,

R'' jelentése -(CO-L)_t-(L)_{t2}-(X₀₁)_{t1}

ahol t, t1 és t2 értéke azonos vagy különböző és lehet 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy ha t=0, t2=1 és ha t=1, t2=0, és hogy t és t1 vagy t2 és t1 értéke nem lehet egyidejűleg 0, ha A nem tartalmaz OH csoportok,

az L kétértékű áthidaló csoport jelentése

(CR₄R₅)_{na}(O)_{nb}(CR₄R₅)_{n'a}(CO)_{n'b}(O)_{n''b}(CO)_{n'''b}(CR₄R₅)_{n''a}

ahol na, n'a, n''a jelentése azonos vagy különböző és értéke 0-tól 6-ig terjedő szám, előnyösen 1-3; nb, n'b és n''b és n''' je-



lentése azonos vagy különböző és értékük 0 vagy 1; R_4 , R_5 jelentése azonos vagy különböző és jelentésük H, egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport;

X_{01} jelentése a fenti vagy X_{21} , ahol X_{21} jelentése OH, CH_3 , Cl, $N(-CH_2-CH_3)_2$, SCH_2F , SH, vagy S6 képletű csoport,

R'' jelentése előnyösen $-CO-CH_2OH$,
 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-COOH$.

Előnyösek azok a prekursor szteroidok, amelyeknél a hidroxilcsoport a 3- és/vagy 11-helyzetben van és/vagy R'' jelentésében a hidroxil- vagy karbonsavcsoport terminális helyzetben van.

Az A prekursor szteroidokat és ezek közül az előnyöket, amelyeket az alábbiakban említünk, a technika állása szerint ismert eljárásokkal lehet előállítani.

A prekursorok közül és a megfelelő eljárások közül említjük a következő irodalmi helyen leírtakat: The Merck Index, 12. kiadás, 1996. A prekursorok (a Merck nomenklatura szerint) például a következők, ezekben H_2 , H, R, R' , R'' jelentése a fentiekben említett: Budesonide, Hydrocortisone, Alclomethasone, Algestone, Beclomethasone, Betamethasone, Klór-prednisone, Clobetasol, Clobetasone, Clocortolone, Cloprednol, Cortisone, Corticosterone, Deflazacort, Despnide, Desoximethasone, Dexamethasone, Diflorasone Diflucortolone, Difluprednate, Fluazacort, Flucloronide, Flumethasone, Flunisolide, Fluocinolone Acetonide, Fluocinonide, Fluocortyn Butil, Fluocortolone, Fluormetholone, Fluperolone-acetát, Fluprednidene-acetát, Fluprednisolone, Flurandrenolide,

Formocortal, Halcinonide, Halobetasol Propionate, Halomethasone, Halopredone-acetát, Hidrocortamate, Loteprednol Etabonate, Medrysone, Meprednisone, Metilprednisolone, Momethasone-furoát, Paramethasone, Prednicarbate, Prednisolone, Prednisolone 25-dietilamino-acetát, Prednisolone-nátrium-foszfát, Prednisone, Prednival, Prednylidene, Rimexolone, Triamcinolone, Triamcinolone Acetonide, 21-Acetoxipregnenolone, Cortivazol, Amcinonide, Fluticasonepropionát, Mazipredone, Tixocortol, Triamcinolone Hexacetonide, Ursodesoxikolinsav, Chenodeoxikolinsav, Mitatrienediol, Moxestrol, Ethynylestradiol, Estradiol, Mestranol.

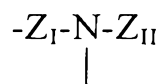
Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a következőkben leírtak szerint.

Ha a hatóanyagban a reakcióképes csoport (például -COOH, -OH) kovalens kötéssel kapcsolódik, az például egy észter, amid, éter típusú csoport, ezeket a csoportokat a szakterületen ismert módon lehet visszaállítani.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához alkalmazott reakciók például észter, amid, tioészter típusú kötések kialakítására, a szakterületen ismertek.

Ha a két reakció komponensben más COOH és/vagy HX - ahol X jelentése a fenti - funkciós csoportok vannak jelen, azokat védeni kell, ezt a szakterületen ismertek szerint végezzük; például a következő irodalmi helyen leírtak szerint: Th. W. Greene: "Protective groups in organic synthesis", Harward University Press, 1980.

Ha a B csoportban egy második reakcióképes csoport van, így XZ vagy



ahol X, Z, Z_I és Z_{II} jelentése a fenti, vagy egy COOH, =NH csoport, lehetséges a B csoporthoz egy (III) általános képletű csoportot kapcsolni, ahol a szabad vegyértékhez egy olyan reakcióképes csoport kapcsolódik, amely a B csoport második reakcióképes csoportjával kapcsolható. Ebben az esetben is a szakterületen ismert eljárások szerint járhatunk el.

A kapott vegyületet reagáltatjuk a hatóanyag prekuzorral.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyszerkészítményekké alakíthatjuk parenterális, orális vagy topikális alkalmazásra, amelyek a szakterületen ismertek, ezeknél a szokásos excipienseket alkalmazzuk, lásd például a következő szakirodalmi helyet: "Remington's Pharmaceutical Sciences 15a.

A hatóanyag mennyisége az ilyen készítményekben azonos vagy alacsonyabb, mint a megfelelő prekuzor hatóanyag esetében alkalmazott mennyiség.

A napi dózis azonos a prekuzor esetében alkalmazott dózishoz vagy annál alacsonyabb. A napi dózis általában megtalálható a szakterületen szokásos publikációkban, például a különböző orvosi előírásokban (Physician's Desk reference).

A következő példákban a találmányt mutatjuk be közelebről a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

**(S,S)-N-Acetil-S-(6-metoxi- α -metil-2-naftalinacetyl)-
cisztein**

((1) képletű vegyület)

A prekursor naproxene (VI képletű vegyület) és a B prekursor N-acetilcisztein (CVIII képletű vegyület).

**a) (S,S)-N-Acetil-S-(6-metoxi- α -metil-2-naftalinacetyl)-
cisztein**

10 g (43,4 mmól) 6-metoxi- α -metil-2-naftalincetsavat feloldunk 100 ml kloroformban és hozzáadunk 6 ml N,N-dimetilformamidot, 7,04 g (43,4 mmól) 1,1'-karbonildiimidazol, 15 perc elteltével a kapott oldathoz 7,08 g (43,4 mmól) (S)-N-acetilciszteint adagolunk és szobahőmérsékleten 12 órán át állni hagyjuk. A keveréket ezután 5%-os sósavval, majd vízzel, végül sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát), így 11,6 g kívánt terméket nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 122°-126°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,71-7,65 (3H, m), 7,34 (1H, dd), 7,16-7,09 (2H, m), 6,36 (1H, d), 4,67 (1H, m), 4,00 (1H, q), 3,90 (3H, s) 3,32 (2H, t), 1,84 (3H, s), 1,59 (3H, d)

2.példa

**(S)-N-Acetil-S-{ α -metil[4-(2-metilpropil)benzol]acetyl}-
cisztein)**

((2) képletű vegyület)

A prekursor (VII) képletű ibuprofen, a B prekursor (CVIII) képletű N-acetilcisztein.

**a) (S)-N-Acetil-S-{ α -metil[4-(2-metilpropil)benzol]-
acetil}cisztein**

10 g (48,48 mmól) α -metil[4-(2-metilpropil)benzol]-ecetsavat feloldunk 100 ml kloroformban, hozzáadunk 6 ml N,N-dimetilformamidot és 7,86 g (48,48 mmól) 1,1'-karbonildiimidazolt. 1 óra elteltével hozzáadunk a kapott oldathoz 7,91 g (48,47 mmól) (S)-N-acetilciszteint és szobahőmérsékleten 24 órán át állni hagyjuk. A kapott keveréket 5%-os sósavval, majd vízzel, majd sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát), így 13,3 g kívánt terméket nyerünk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 10,17 (1H, s) 7,13 (2H, d) 6,54 (1H, d), 4,76 (1H, m), 3,93 (1H, q), 3,42-3,30 (2H, m), 2,49 (2H, d), 1,85-1,83 (4H, m), 1,55 (3H, d), 0,93 (6H, d)

3. példa

(S)-N-Acetil-S-[1-{4-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetil}cisztein

((3) képletű vegyület)

A prekursor (VIII) képletű indomethacin, a B prekursor (CVIII) képletű N-acetilcisztein.

a) (S)-N-Acetil-S-[1-(4-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetil]cisztein

10 g (28,00 mmól) 1-(4-klórbenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-ecetsavat feloldunk 100 ml kloroformban, hozzáadunk 2 ml N,N-dimetilformamidot és 4,53 g (28,00 mmól) 1,1'-karbonildiimidazolt. 1 óra elteltével a kapott oldathoz 4,56 g

(28,00 mmól) (S)-N-acetilciszteint adagolunk és szobahőmérsékleten 24 órán át állni hagyjuk. A keveréket ezután 20%-os sósavval, majd vízzel, végül sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen tisztítjuk (etil-acetát), így 7,79 g kívánt terméket nyerünk sárga, szilárd anyag formájában, o.p.: 129°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12,90 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,69-7,64 (4H, m), 7,06 (1H, d), 6,96 (1H, d), 6,73 (1H, dd), 4,33 (1H, m), 4,02 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,33-2,96 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,78 (3H, s)

4. példa

(S)-N-Acetil-[2-fluor- α -metil-(1,1'-bifenil)-4-acetil]-cisztein

((4) képletű vegyület)

A prekursor (IX) képletű flurbiprofen, a B prekursor (CVIII) képletű N-acetilcisztein.

A vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő, a kapott anyag olaj, kihozatal 70%.

¹H-NMR (CDCl₃): 8,38 (1H, d), 7,67-7,50 (6H, m), 7,49-7,53 (2H, m), 4,52-4,41 (1H, m), 4,22 (1H, g), 3,50-3,10 (2H, m), 1,92 (3H, s), 1,58 (3H, d)

5. példa

transz-3-[4-[α -Metil-[4-(-2-metilpropil)benzol]acetyl-oxi]-3-metoxifenil]-2-propánsav

((5) képletű vegyület)

A prekursor (VII) képletű ibuprofen, a B prekursor (DII) képletű ferulasav.

**a) transz-3-[4-[α -Metil-[4-(-2-metilpropil)benzol]-
acetiloxi]-3-metoxifenil]-2-propénsav**

5,03 g (24,4 mmól) α -metil-[4-(2-metilpropil)benzol]-ecetsavat feloldunk 100 ml tetrahidrofuránban, hozzáadunk 5 ml N,N-dimetilformamidot és 4,25 g (24,8 mmól) 1,1-karbonil-diimidazolt. 1 óra elteltével a kapott oldathoz 4,90 g (25 mmól) ferulasavat és 89 mg nátrium-etilátot adagolunk, és szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük. A keveréket ezután 5%-os sósavval, vízzel, majd sóoldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük.

A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/n-hexán=7/3), így 5,1 g transz-3-[4-[α -metil-[4-(-2-metilpropil)benzol]acetil]-3-metoxifenil]-2-propénsavat nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 131°-137°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,72 (1H, d), 7,32 (2H, dd), 7,26 (1H, m), 7,16-7,07 (4H, m), 6,98 (1H, d), 6,37 (1H, d), 3,99 (1H, q), 3,73 (3H, s), 2,47 (2H, d), 1,88 (1H, m), 1,63 (3H, d), 0,92 (6H, d)

6. példa

**transz-3-[4-[2-Fluor- α -metil-(1,1'-bifenil)-4-acetiloxi]-
-3-metoxifenil]-2-propénsav**

((6) képletű vegyület))

A prekursor (IX) képletű flurbiprofen, a B prekursor (DII) képletű ferulasav.

A cím szerinti vegyületet az 5. példában leírtak szerint állítjuk elő, az össz kihozatal 60%, a vegyület amorf, szilárd anyag.

^1H - NMR (CDCl_3): 7,75 (1H, d), 7,52 (2H, m), 7,46-7,26 (4H, m) 7,26 (3H, m), 7,05 (2H, m), 7,00 (1H, d), 6,37 (1H, d), 4,03 (1H, q), 3-77 (3H, s), 1,65 (3H, d)

7. példa

(N-Acetil-S-[(S)- α -(2-klórfenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]-piridin-5(4H)acetyl)-(S)-cisztein

((7) képletű vegyület)

A prekursor (XI) képletű clopidogrel és a B prekursor (CVIII) képletnek megfelelő N-aceticisztein.

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő, kihozatal 51%.

Elemanalízis:

számított: C: 53,03% H: 4,67% N: 6,18% S: 14,16% Cl: 17,82%

mért: C: 53,00% H: 4,63% N: 6,15% S: 14,10% Cl: 17,87%

8. példa

[3-Metoxi-4-hidroxifenil]-2-transz-propenoil-4-[(2-amino-3,5-dibrómfenil)metilamino]ciklohexanol-észter
((8) képletű vegyület)

A prekursor (XII) képletű ambroxol és B prekursor (DII) képletű ferulasav:

a) 4-[(2-terc-Butoxikarbonilamino-3,5-dibrómfenil)-metilamino]transz-ciklohexanol

5 g (13,22mmól) [4-[(2-amino-3,5-dibrómfenil)metil-amino]ciklohexanol]t elkeverünk 35 ml dioxánnal, 50 ml vízzel és keverés közben hozzáadunk 3,31 ml (23,7 mmól) trietilamint és 3,46 g (15,86 mmól) di-terc-butildikarbonátot. 24 óra eltel-

tével az oldatot vákuumban betöményítjük, majd 1%-os sósavval semleges pH-ra állítjuk be, pH=7, majd a szerves fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist ezután nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban betöményítjük, így nyerjük a 4-[(2-terc-butoxikarbonilamino-3,5-dibrómfenil)metil-amino]ciklohexanolt, ezt további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

b) (3-Metoxi-4-hidroxifenil)-2-transz-propenoil-4-[(2-terc-butoxikarbonilamino-3,5-dibrómfenil)metil-amino]ciklohexanol-észter

4 g (20,5 mmól) ferulasavat feloldunk 40 ml tetrahidrofuranban, lehűtjük 0°C-ra és hozzáadunk 3,34 g (20,5 mmól) 1,1'-karbonildiimidazolt. 10 perc elteltével az oldathoz 9,8 g (20,5 mmól) 4-[(2-terc-butoxikarbonilamino-3,5-dibrómfenil)metilamino]ciklohexanolt adagolunk és hagyjuk szobahőmérsékleten 4 órán át állni. A keveréket ezután vákuumban betöményítjük, metilén-kloriddal kezeljük, 1%-os sósavval, majd vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott anyagot szilikagélen kromatografáljuk (n-hexán/etilacetát=1/1). Így nyerjük a cím szerinti vegyületet (3-metoxi-4-hidroxifenil)-2-transz-propenoil-4-[(2-terc-butoxikarbonilamino-3,5-dibrómfenil)metilamino].

c) [3-Metoxi-4-hidroxi)fenil]-2-transz-propenoil-4-[(2-amino-3,5-dibróm-fenil)metilamino]ciklohexanol-észter

2 g (3,06 mmól) (3-metoxi-4-hidroxifenil)-2-transz-propenoil-4-[(2-ter-butoxikarbonilamino-3,5-dibróm-fenil)-metilamino]ciklohexanol-észtert feloldunk 50 ml etil-

-acetátban, lehűtjük 0°C-ra és keverés közben hozzáadunk 3,17 ml 5 n HCl/etil-acetát oldatot. Ezután a kiváló csapadékot szűrjük, a kapott nyers terméket etil-acetáttal kezeljük, amelyhez 5% nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adagoltunk. A kapott keveréket kirázzuk és a hidrogén-karbonát oldatot azonos térfogatú vízzel helyettesítjük. A kapott keveréket ismételtelen kirázzuk, a szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyerjük a cím szerinti [3-metoxi-4-hidroxifenil]-2-transz-propenoil-4-[(2-amino-3,5-dibrómfenil)metilamino]ciklohexanol-észtert, kihozatal: 41%.

Elemanalízis:

számított: C: 50,90% H: 4,62% N: 4,94% Br: 28,22%

mért: C: 50,81% H: 4,63% N: 4,89% Br: 28,18%

9. példa

S-[[2-[4-(4-Klórfenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]-acetyl]penicillamin

((9) képletű vegyület)

A prekursor (XIV) képletű cetirizine és a B prekursor (CV) képletű penicillamin:

a) S-[[2-[4-[(4-Klórfenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]-acetyl]-N-terc-butoxikarbonilpenicillamin

A vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő az, N-acetilcisztein helyett N-terc-butoxikarbonil-penicillamint alkalmazunk.

b) S-[[2-[4-[(4-Klórfenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]-acetyl]-penicillamin

A cím szerinti vegyületet az előzőekből kiindulva állítjuk elő a 8. példa c) pontja szerint, az N-terc-butoxikarbonil védőcsoport eltávolítására és az amin funkciós csoport visszaállítására. Kihozatal: 29%.

Elemanalízis:

számított: C: 58,96% H: 6,59% N: 7,63% S: 5,83%

Cl: 16,44%

mért: C: 58,89% H: 6,50% N: 7,58% S: 5,79%

Cl: 16,40%

10. példa

N-Acetil-S-[(S)-1-[N-[1-(etoxikarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolin]cisztein

((10) képletű vegyület)

Prekurzor (XV) képletű enalapril, a B prekurzor (CVIII) képletű N-acetilcisztein:

A vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő, kihozatal: 35%

Elemanalízis:

számított: C: 58,30% H: 6,96% N: 7,84% S: 5,98%

mért: C: 58,25% H: 6,94% N: 7,88% S: 5,87%

11. példa

N-nikotinil-β-alanil(L)-hisztidin

((11) képletű vegyület)

A prekurzor (XXIII) képletű nikotinamid és a B prekurzor (CI) képletű karnozin.

a) N-nikotinil-β-alanil(L)-hisztidin

2,5 g (20,5 mmól) nikotinsavat feloldunk 40 ml tetrahydrofuránban, lehűtjük 0°C-ra és hozzáadunk 3,34 g (20,5 mmól)

1,1'-karbonildiimidazolt keverés közben. 10 perc elteltével hozzáadunk 4,6 g (20,5 mmól) L-karnozin oldatot, majd szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A keveréket ezután vákuumban betöményítjük, metilén-kloridot adunk hozzá, 1%-os sósavval, majd vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát), így nyerjük az N-nikotinil- β -alanil-(L)-hisztidint. Kihozatal: 45%.

Elemanalízis:

számított: C: 54,49% H: 4,88% N: 21,27%

mért: C: 54,30% H: 5,00% N: 21,30%

12. példa

7-[2-Hidroxi-3-[3-metoxi-5-hidroxibenzoil]transz-2-propenoil]teofillin

((12) képletű vegyület)

A prekursor (XXVI) képletű diphylline és a B prekursor (DII) képletű ferulasav.

A hatóanyagot a 8. példában leírtak szerint állítjuk elő, kihozatal: 28%.

Elemanalízis:

számított: C: 57,66% H: 5,32% N: 10,13%

mért: C: 57,70% H: 5,37% N: 10,11%

13. példa

N-Acetil-S-(2-acetilbenzoil)cisztein

((13) képletű vegyület)

A prekursor (XXVII) képletű acetilszalicilsav és a B prekursor (CVIII) képletű N-acetilcisztein.

A vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő, kihozatal 63%.

Elemanalízis:

számított: C: 51,69% H: 4,65% N: 4,31% S: 9,86%

mért: C: 51,64% H: 4,68% N: 4,33% S: 9,89%

14. példa

4-[3-[3-Metoxi-5-hidroxifenil]-2-propenoiloxi]-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid

((14) képletű vegyület)

A prekursor (XXVIII) képletű piroxicam és a B prekursor (DII) képletű ferulasav.

A vegyületet a 8. példában leírtak szerint állítjuk elő, kihozatal 25%.

Elemanalízis:

számított: C: 59,14% H: 4,17% N: 8,31% S: 6,31%

mért: C: 59,01% H: 4,09% N: 8,20% S: 6,21%

15. példa

S-[2-[(2,6-Diklórfenil)amino]benzolacetiloxi]-penicillamin

((15) képletű vegyület)

A prekursor (XXIX) képletű diclofenac és a B prekursor (CV) képletű penicillamin.

A vegyületet a 9. példában leírtak szerint állítjuk elő, kihozatal 53%.

Elemanalízis

számított: C: 49,88% H: 3,66% N: 7,30% S: 8,32%

Cl: 18,40%

mért: C: 49,90% H: 3,64% N: 7,29% S: 8,25%
Cl: 18,35%

16. példa

3-[2-Fluor- α -metil-(1,1'-bifenil)-4-acetil]tiazolidin-4- -karbonsav

((16) képletű vegyület)

A prekursor (IX) képletű flurbiprofen és a B prekursor (PIV) képletű (L)-4-tiazolidin-karbonsav.

a) 3-[2-Fluor- α -metil-(1,1'-bifenil)-4-acetil]tiazolidin-4- -karbonsav

10 g (41 mmól) 2-fluor- α -metil-(1,1'-bifenil)-4-ecetsavat feloldunk 100 ml toluolban, hozzáadunk 10 ml N,N-dimetil-formamidot, lehűtjük 0°C-ra és hozzáadunk 3,52 ml (82 mmól) oxalil-kloridot. A reakciót 2 órán át szobahőmérsékleten végezzük, majd az oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 50 ml acetonban oldjuk és a kapott oldatot 50 ml acetonban oldott 5,44 g (41 mmól) 4-tiazolidin-karbonsavhoz és 14,9 ml (106 mmól) trietilaminhoz adagoljuk, amelyet 0°C-ra hűtöttünk. 2 óra elteltével a keveréket 4 n sósavval megsavanyítjuk, vákuumban betöményítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetáttal kezeljük, a szerves fázist először 2 n sósavval, majd vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetáttal N-hexánban átkristályosítjuk, így 9,4 ml kívánt vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 142°-147°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,74-7,62 (4H, m) , 7,35 (2H, t), 7,18-7,13 (2H, m) , 5,06 (1H, m) , 4,63 (1H, d) , 4,42 (1H, d) , 4,14 (1H, q), 3,13 (2H, m), 1,53 (3H, d)

17. példa

3-(6-Metoxi- α -metil-2-naftalinacetyl)thiazolidin-4-karbonsav

((17) képletű vegyület)

A kiindulási anyag (VI) képletű naproxene, a B prekursor (PIV) (L)-4-thiazolidin-karbonsav.

a) 3-(6-Metoxi- α -metil-2-naftalinacetyl)thiazolidin-4-karbonsav

4,02 g (17,5 mmól) 6-metoxi- α -metil-2-naftalincetsavat feloldunk 30 ml toluolban, hozzáadunk 0,3 ml N,N-dimetil-formamidot, lehűtjük 0°C-ra és hozzáadunk 2,92 ml (34,06 mmól) oxalil-kloridot. A reakciót 2 órán át szobahőmérsékleten végezzük, majd az oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 50 ml acetonban oldjuk és az oldatot 50 ml acetonban oldott 2,33 g (17,5 mmól) 4-thiazolidinkarbonsavhoz és 6,34 ml (45,5 mmól) trietilaminhoz adagoljuk, amely oldatot 0°C-ra hűtöttünk. 2 óra elteltével az oldatot 4 n sósavval megsavanyítjuk, vákuumban betöményítjük, a maradékot etil-acetáttal kezeljük, a szerves fázist 2 n sósavval, majd vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. Így 4,43 g kívánt terméket nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 165°-168°C.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7,75-7,66 (3H, m) , 7,34 (1H, d) ,
7,14-7,11 (2H, m), 5,14 (1H, m), 4,80-4,61 (2H, m), 4,07 (1H,
q), 3,91 (3H, s), 3,30-3,23 (2H, m), 1,53 (3H, d)

18. példa

3-(6-Metoxi- α -metil-2-naftalinacetil)-(R)-2-oxotiazolidin-4-karbonsav

((18) képletű vegyület)

A kiindulási anyag (VI) képletű naproxen, a B prekursor (PV) képletű (L)-2-oxo-4-tiazolidin-karbonsav.

a) 3-(6-Metoxi- α -metil-2-naftalinacetil)-(R)-2-oxotiazolidin-4-karbonsav

7,0 g (30,4 mmól) 6-metoxi- α -metil-2-naftalinecetsavat feloldunk 100 ml toluolban, hozzáadunk 10 ml N,N-dimetil-formamidot, majd 0°C-ra hűtjük és hozzáadunk 5,23 ml (61 mmól) oxalil-kloridot. A reakciót 2 órán át szobahőmérsékleten végezzük, majd a keveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot feloldjuk 50 ml tetrahidrofuránban és hozzáadunk 4,07 g (27,6 mmól) 2-oxotiazolidin-4-karbonsavból, 0,84 g (6,9 mmól) 4-dimetilaminopiridinből, 7,69 ml (55,2 mmól) trietilaminből és 50 ml tetrahidrofuránból álló keveréket, amelyet -10°C-ra hűtöttünk. A reakciót szobahőmérsékleten 24 órán át végezzük, majd 5%-os sósavval, majd vízzel átmoszuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid/metanol=95/5), így 6,79 g kívánt terméket nyerünk amorf, szilárd anyag formájában.

Elemanalízis:

számított: C; 60,16% H: 4,76% N: 3,89% S: 8,92%

mért: C: 60,22% H: 4,80% N: 3,83% S: 8,91%

19. példa

[2-[(2,6-Diklórfenil)amino]benzolacetiloxi]-(L)-hisztidin ((19) képletű vegyület)

A prekursor hatóanyag (XXIX) képletű diclofenac, a B prekursor (PII) képletű (L)-hisztidin.

a) [2-[(2,6-Diklórfenil)amino]benzolacetiloxi]-L- -hisztidin

3 g (10,13 mmól) diclofenac-ot feloldunk 50 ml tetrahidrofuránban, lehűtjük 0°C-ra és keverés közben hozzáadunk 1,69 g (10,13 mmól) 1,1'-karbonildiimidazolt. 10 perc elteltével az oldathoz 1,57 g (10,13 mmól) L-hisztidint adagolunk és szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A keveréket ezután vákuumban betöményítjük, metilén-kloriddal kezeljük, majd 1%-os sósavval, majd vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, vákuumban betöményítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát), így nyerjük a [2-[(2,6-diklórfenil)amino]benzolacetiloxi]-L--hisztidint. Kihozatal 61%.

Elemanalízis:

számított: C: 55.45% H: 4,18% N: 12,92% Cl 16,36%

mért: C: 55.48% H: 4,23% N: 12,88% Cl 16,25%

Farmakológiai vizsgálatok

Példák

Akut toxicitás

Az akut toxicitást úgy vizsgáltuk, hogy 10 db. 20 g tömegű patkányból álló csoportoknak egyetlen dózisban adagoltuk a



vizsgálandó vegyületet kanülön keresztül 2 t/tf%-os vizes karboximetil-cellulóz szuszpenzió formájában.

Az állatokat 14 napon át megfigyelés alatt tartottuk. Egyi állatnál sem figyeltünk meg toxikus tüneteket még 100 mg/kg dózis esetén sem.

F1. példa

1. teszt: kísérleti in vivo modell N-etilmaleimiddel (NEM): néhány, a találmány szerinti vegyületeknél prekursorként alkalmazott hatóanyag gyomorban való elviselhetősége.

Az állatokat (kb. 200 g tömegű patkányok) a következő csoportokba osztottuk (csoportonként 10 állat):

A) kontroll csoport:

1° csoport: kezelés: csak hordozóanyag (1 t/tf%-os vizes karboximetil-cellulóz szuszpenzió, dózis: 5 ml/kg, o.s. adagolásnál és fiziológiás sóoldat parenterális adagolásánál,

2° csoport: kezelés: hordozó + NEM

B) csoport: hatóanyaggal kezelve mindegyik

I csoport: kezelés: hordozó + hatóanyag

II csoport: kezelés: hordozó + hatóanyag + NEM.

Ennél a kísérletnél a következő hatóanyagokat vizsgáltuk (I. táblázat): indomethacin, ambroxol, mesalamine, sodic alendronate, tacrine, omeprazol, misoprostol.

Az indomethacint, ambroxolt és alendronatot orálisan, a mesalamine-t intrakolonálisan (rektálisan) és a tacrine-t, omeprazolt, misoprostolt szubkután adagoltuk.

A maixmálisan tolerálható dózist, amelyet mindegyik anyagnál a fentiek szerint adagoltunk az állatoknak, amelyeket nem kezeltünk NEM-mel, az I. táblázatban foglaljuk össze. A

táblázatban megadottaknál nagyobb dózis esetén enteropathya, hasmenés, depresszió, remegés és szedáció jelentkezett az állatoknál.

Ennél a kísérletnél az állatokat először szubkután injekció formájában adagolt NEM vegyülettel kezeltük, a dózis 25 mg/kg fiziológiás oldatban. A hatóanyagot 1 órával később adagoltuk a hordozóban szuszpendálva. Az állatokat 24 óra elteltével leöltük, majd a gasztrointesztinális nyálka károsodását kiértékeltek megszámlálva mindegyik csoporton belül a patkányokat, amelyeknél szemrevételezéssel gyomorkárosodás volt. Az ilyen patkányok számát ezután elosztottuk a patkányok összszámaival, majd megszoroztuk 100-al, az így kapott százalékos értékeket foglaljuk össze az I. táblázatban. A táblázatból kitűnik, hogy a patkányoknál, amelyeket az említett hatóanyaggal kezeltünk NEM nélkül, gyomorkárosodás nem volt kimutatható.

A II. csoportba tartozó patkányoknál (NEM vegyülettel kezelve) gyomorkárosodás mutatkozott az adagolást követően a következő hatóanyagok esetében: indomethacin, ambroxol, mesalamine, sodic alendronate, tacrine. A hatóanyagok így módon alkalmazhatók a találmány szerinti vegyületek előállítására.

Az omeprazol és misoprostol nem alkalmazható az 1. tesztnél mutatott eredmények alapján a találmány szerinti vegyületek előállítására.

F2. példa

2. teszt (in vitro): apoptosis, (DNS fragmentáció), amelyet az endoteliális sejtekben CIP gátlása, idéz elő néhány talál-

mány szerinti vegyületben prekursorként alkalmazható hatóanyagok jelenlétében.

A következő prekursor hatóanyagokat vizsgáltuk (II. táblázat): indomethacin, paracetamol, clopidogrel, salbutamol, ambroxol, sodic alendronate, diphylline, cetirizine, enalapril, nicotinamide, ampicilline, aciclovir, mesalamine, tacrine, simvastine, omeprazol.

A köldök vénából származó humán endoteliális sejteket állítunk elő ismert módon. Friss köldök vénákat telítünk 0,1 tömeg%-os kollagenáz oldattal és 37°C-on 5 percen át inkubáljuk.

Ezt követően a vénákat M 199 közeggel öblítjük (GIBCO, Grand Island, NY) pH 7,4 amely 0,1 t/tf% kollagenázt, továbbá 10 mcg/ml 10% szarvasmarha magzati szérumot, 50 mcg/ml nátrium-heparint, 2,4 mcg/ml thimidine-t, 2,30 mcg/ml glutamint, 100 UI/ml pencillint, 100 mcg/ml streptomycint és 0,125 mcg/ml streptomycin-B-t tartalmaz. A sejteket az öblítőközegből centrifugálással elválasztjuk (800 fordulat/perc) és T-75 tenyészedénybe visszük, amelyet humán fibronektinnel előkezeltünk. A sejteket ezután ugyanezen közegben elválasztjuk, amelyhez még 100 ng/ml szarvasmarha hypothalamus növekedési faktort adagoltunk. Ha a primer sejttenyészet sejtei (a sejtek, amelyeket közvetlenül eltávolítottunk az ex vivo oldott vénából) egyetlen összefolyó réteget alkotnak (8 000 000 sejt/edény), a tenyésztést leállítjuk és a rétegeket mossuk és tripszinezük. A sejt szuszpenziókat ezután egy tenyészlemez lyukaiba visszük, ahol a 24 lyuknak a feléhez ugyanezen tenyészközeget adagolunk, amely 10^{-4} M koncentrációban tar-



talmaz hatóanyagot és 37°C-on konstans nedvességtartalom mellett (90%) inkubáljuk, CO₂=5%. Ha a hatóanyag nem oldható a tenyészközegben, azt előzőleg kis mennyiségű dimetil-szulfoxidban oldjuk. A tenyészközeghez adagolható dimetil-szulfoxid maximális mennyisége 0,5%. Csak az ezen első szubkultúrából származó sejteket alkalmazzuk a kumulatív hidrogén-peroxiddal (CIP) végzett kísérletnél. A sejteket endoteliális sejtneként azonosítjuk morfológiai vizsgálattal és a VIII faktorról mutatott specifikus immunológiai reakciójuk alapján; ezek a tenyészetek soha nem mutatnak myocytákkal vagy fibroblastokkal szennyeződést.

A teszt megkezdése előtt a celluláris tenyészközeget eltávolítjuk, a celluláris rétegeket óvatosan mossuk standard fiziológiai sóoldattal, amelyet 0,1 M foszfát pufferral pH 7,0 értékre állítottunk be 37°C-on. Mindegyik tenészyuk tartalmát ezután 1 órán át CIP szuszpenzióval inkubáljuk, ennek koncentrációja a tenyészközegben 5 mmól. A sejtkárosodás (apoptosis) kiértékelését ezután úgy végezzük, hogy meghatározzuk a százalékos DNS fragmentáció változást a tenyészközegben, amely hatóanyagot és CIP vegyületet tartalmaz, viszonyítva a csak CIP vegyülettel kezelt kontrollokhoz. A DNS fragmentáció ezen százalékos változását fluoreszcencia változással értékeljük, ezt BX60 Olympus mikroszkóppal végessük (Olympus Co., Róma) 405-450 nm hullámhosszúságon, a teszt minták fluoreszcencia értékét a kontrollok optikai sűrűségéhez viszonyítjuk. A fluoreszcenciát minden minta esetében öt párhuzamos vizsgálattal mérjük. A statisztikus értékelést a t Student teszttel végeztük ($p < 0,01$).

A kapott eredményeket a II. táblázatban foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy a indomethacin, paracetamol, clopidogrel, salbutamol, sodic alendronate, diphylline, cetirizine, enalapril, nicotinamide, ampicilline, aciclovir, tacrine, omeprazol szignifikáns mértékben nem gátolja az apoptosist, ezen hatóanyagok ily módon alkalmazhatók a találmány szerinti vegyületek előállítására.

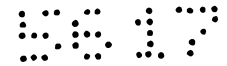
Ezzel szemben, az ambroxol, mesalamine és simvastatine gátolja az apoptosist. Így a 2. teszt eredményei alapján ezek a vegyületek nem alkalmasak a találmány szerinti vegyületek előállítására.

F3. példa

3. teszt: kísérleti in vivo modell N^w-nitro-L-arginine-metil-észter (L-NAME) alkalmazásával: néhány találmány szerinti vegyület előállításához prekursorként alkalmazott vegyület gyomor-beli elviselhetőségének (gasztrointesztinalis károsodás előfordulása), májban való elviselhetőségének (GPT, glutamin-piruvín-transzamináz dózis) és kardiovaszkuláris (vérnyomás) elviselhetőségének meghatározására.

A kísérletet a következő irodalmi helyen leírtak szerint végezzük: J. Clin. Investigation 90, 278-281, 1992.

Az endoteliális diszfunkció kiértékeléséhez meghatároztuk az L-NAME adagolásával indukált károsodásokat a gasztrointesztinális nyálkahártyán, meghatároztuk a májkárosodást (GPT növekedés), valamint a vaszkuláris endotheliumon okozott vagy a kardiovaszkuláris károsodást a magas vérnyomás kialakulásával.



Az állatokat (patkányok, átlagos tömegük 200 g) az alábbiakban megadottak szerint csoportosítottuk. Az L-NAME vegyülettel a csoportokat 4 héten át kezeltük, a vegyületet 400 mg/l mennyiségben az ivóvízben oldva adagoltuk. A következő csoportokat (10 állat csoportonként) alakítottuk ki:

A) kontroll csoportok:

1° csoport: kezelés: csak hordozó (1 t/tf%-os karboximetil-cellulóz vizes szuszpenziója, dózis 5 ml/kg orális adagolásnál és fiziológiai sóoldat parenterális adagolásnál.

2° csoport: kezelés: hordozó + L-NAME,

B) hatóanyaggal kezelt csoportok:

3° csoport: kezelés: hordozó + hatóanyag

4° csoport: kezelés: hordozó + hatóanyag + L-NAME.

A vizsgált hatóanyagok a következők voltak: paracetamol, doxorubicin, simvastatine, omeprazol és misoprostol. A hatóanyagokat naponta egyszer 4 héten át adagoltuk.

A maximálisan elviselhető dózis meghatározását úgy végeztük, hogy nem kezelt állatoknál növekvő mennyiségben külön dózisban adagolva vizsgáltuk a szimptómák megjelenését, így az enteropathyát, hasmenést, depressziót, remegést, szedációt.

A 4 hetes kezelés után megvontuk a vizet, majd 24 óra elteltével az állatokat leöltük.

1 órával a leölés előtt meghatároztuk a vérnyomást és a vérnyomás növekedését a vaszkuláris endotheliumon kiváltott károsodás jelzésére alkalmaztuk.

A gyomor nyálkahártyára kifejtett károsodás vizsgálatát az előzőekben említett 1. teszt szerint végeztük (F1. példa). A

májkárosodás meghatározásához az állatok leölése után meghatároztuk a glutamin-piruvín amináz mennyiségét (GPT növekedés).

A 3. tesztet kielégítik a hatóanyagok és így alkalmasak a találmány szerinti vegyületek előállítására, ha az L-NAME + hatóanyag + hordozó kombinációval kezelt patkányoknál nagyobb a májkárosodás (nagyobb GPT értékek) és/vagy nagyobb a gyomorkárosodás és/vagy nagyobb a kardiovaszkuláris károsodás (nagyobb vérnyomás) mint a csak hordozóval kezelt vagy a hordozó + hatóanyag kombinációval vagy a hordozó + L-NAME kombinációval kezelt esetekben.

A kapott eredményeket a IV. táblázatban foglaljuk össze. A gyomorkárosodás százalékos értékét az 1. teszt szerint határozzuk meg. A százalékos GPT és százalékos vérnyomás értékek a kontroll csoportok első csoportjában lévő állatoknál mért értékekre vannak vonatkoztatva. Az átlagos vérnyomás érték ennél a csoportnál 105 ± 8 Hgmm.

A kapott eredmények szerint a paracetamol, doxorubicin és simvastatine májkárosodást és gastroenteropathyt okoz (a GPT értékek és a százalékos gyomorkárosodás nagyobb, mint a megfelelő hatóanyaggal L-NAME nélkül kezelt állatokénál, valamint az L-NAME vegyülettel kezelt kontroll állatokénál).

Ily módon ezek a hatóanyagok alkalmazhatók a találmány szerinti vegyületek előállítására.

Az omeprazol és misoprostol nem alkalmazható ezen teszt alapján a találmány szerinti termékek előállítására.

F4. példa

4. teszt: DPPH okozta gyökképződés gátlása néhány B prekurzorként alkalmazott anyag esetén.

A vizsgálati módszer kolorimetriás teszten alapul, amely-nél a DPPH-t (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil) alkalmazzuk gyök-képzőként (M.S. Nenseter és mtársai, *Atheroscler. Thromb.* 15, 1338-1344, 1995).

A vizsgálandó anyagokból 100 µM koncentrációjú meta-nolos oldatokat állítunk elő. 0,1 ml ilyen oldatot ezután 1 ml mennyiségű 0,1 M DPPH metanolos oldathoz adagoltunk és a végső térfogatot 1,5 ml-re állítottuk be. Ezután az oldatokat szobahőmérsékleten fénytől védve 30 percig tároljuk, majd 517 nm-en mérjük az abszorpciót. Meghatározzuk az abszorpció csökkenést az ugyanolyan koncentrációjú DPPH-t tartalmazó oldathoz viszonyítva.

A vizsgált vegyületek gyökképződésre vonatkozó gátlási hatásosságát az alábbi összefüggés alapján határozzuk meg:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

ahol A_s és A_c jelentése a vizsgálandó vegyület + DPPH kon-centrációt tartalmazó oldat, illetve a csak DPPH-t tartalmazó oldat abszorpciója.

A találmány szerint alkalmazható vegyületek kielégítik a 4. teszt követelményeit, ha a gyökképződés gátlása a fentiek szerint meghatározva 50% vagy ennél nagyobb.

Az V. táblázatban összefoglaljuk a következő anyagokkal kapott eredményeket: N-acetilcisztein, cisztein, ferulasav, (L)-carnosine, gentisinsav, 4-tiazolidin-karbonsav és 2-oxo-4-tiazolidinkarbonsav.

Az V. táblázatból kitűnik, hogy az N-acetilcisztein, cisztein, ferulasav, (L)-carnosine és a gentisinsav kielégítik a 4. teszt követelményeit, mivel a DPPH által indukált gyökképződést nagyobb, mint 50%-ban gátolják.

A 4-tiazolidin-karbonsav és a 2-oxo-4-tiazolidinkarbonsav hatástalan, mivel nem gátolják a DPPH által kiváltott gyökképződést. Ily módon ezek a vegyületek akkor alkalmazhatók prekursoroként a találmány szerinti vegyületek előállításánál, ha az 5. teszt követelményeit kielégítik.

F5. példa

5. teszt: az Fe_{II} által kiváltott gyökképződés gátlása a B prekursoroként alkalmazott vegyületekből

10^{-4} M koncentrációjú metanolos oldatot állítunk elő 4-tiazolidin-karbonsavból és 2-oxo-4-tiazolidin-karbonsav-ból és 0,1 ml ilyen oldatokat vizsgálócsövekbe viszünk, amelyekbe előzőleg 0,2 ml 2 mM dezoxiribózt, 0,4 ml foszfát puffert pH 7,4, 100 mM és 0,1 ml 1 mM $\text{Fe}_{\text{II}}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ -t adagoltunk 2 mM HCl-ben. A vizsgálócsöveket ezután 37°C 1 órán át inkubáltuk, majd mindegyikhez ebben a sorrendben 0,5 ml 2,8%-os vizes triklórecetsavat és 0,5 ml 0,1 M vizes tiobarbitursavat adagoltunk. Vakpróba 0,1 ml metanol a vizsgálandó vegyület 0,1 ml metanolos oldata helyett. A vizsgálócsöveket ezután lezártuk, olajfürdőn 15 percig melegítettük, majd a kialakuló rózsaszín szín intenzitását mértük, ez arányos a gyökös oxidatív degradáción keresztülment dezoxiribóz mennyiségével. Az oldatokat szobahőmérsékletre lehűtöttük, majd mértük az abszorpció értékeket 532 nm-en a vakpróbával szemben.

A B vagy B₁ vagy C=-T_c-Y-H (ahol a szabad vegyérték a fentiek szerint van lekötve) prekursorok által kiváltott inhibíció nagyságát viszonyítva az Fe_{II} által kiváltott gyökképződésre százalékosan a következő összefüggés alapján határozzuk meg:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

ahol A_s és A_c jelentése a vizsgálati vegyület + vas só kombináció, illetve a csak vas sót tartalmazó oldatok abszorpciója.

A kapott eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze, amelyből kitűnik, hogy mindkét sav gátolja a vasionokból származó gyökképződést. Ily módon ezek a vegyületek alkalmazhatók B prekursoroként a találmány szerinti vegyületek előállításánál.

F6. példa

A találmány szerinti vegyületek elviselhetősége gyomorban, viszonyítva a megfelelő prekursor hatóanyagokhoz L-NAME (N^w-nitro-L-arginin-metil-észter) által indukált endoteliális zavarok esetén.

Az F3. példában leírtak szerint járunk el és értékeljük a gyomorban való elviselhetőséget a következő prekursor hatóanyagok és a megfelelő találmány szerinti származékok esetén:

- diclofenac és a megfelelő, 15. példa szerinti származék,
- piroxicam és a megfelelő 14. példa szerinti származék.
- aszpirin és a megfelelő 13. példa szerinti származék.

A kapott eredményeket a VI. táblázatban foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy a vegyületeket, azaz a találmány szerinti vegyületet és a megfelelő prekursor hatóanyagot ugyanolyan dózisban adagolva a gasztropátia előfordulása jelentős mérték-

ben csökken vagy eltűnik a találmány szerinti vegyületekkel kezelt csoportoknál.

20. példa

3-(3-Metoxi-4-hidroxi-fenil)-2-transz-propénsav-1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-naftalinox)-2-propil-észter
((CCI) képletű vegyület)

A cím szerinti vegyületet (XXIV) képletnek megfelelő propranololból és B prekursoroként (DII) képletű ferulasavból állítjuk elő.

Az előállítást a 8. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal 30%.

Elemanalízis:

számított: C : 71,71 H : 6,71 N : 3,22

mért: C : 71,79 H : 6,75 N : 3,17

21. példa

N-acetil-S-[1-[5-(2,5-dihidro-5-oxo-3-furanil)-3-metil-2-benzofuranil]etiloxi-4-oxo-butanoil]-cisztein
((CCII) képletű vegyület)

A vegyületet a (XXXI) képletnek megfelelő benfurodil-hemiszukcinátból és B prekursoroként (CVIII) N-acetil-ciszteinből végezzük. Az előállítást az 1. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal: 13%.

Elemanalízis:

számított: C : 57,25 H : 5,00 N : 2,78 S : 6,37

mért: C : 57,30 H : 5,02 N : 2,72 S : 6,35

22. példa

5-Metoxi-2-[[[(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-2-transz-propenoiloxi]-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]szulfinil-3-1H-benzimidazol

((CCIII) képletű vegyület)

A vegyületet (XXII) képletnek megfelelő 4-hidroxi-omeprazole-ból és (DII) képletű ferulasavból nyerjük.

Az előállítást a 8. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal: 43%

Elemanalízis:

számított: : C : 61,65 H : 4,78 N : 8,30 S : 6,33

mért: : C : 61,71 H : 4,85 N : 8,25 S : 6,35

23. példa

[1S-[1 α ,3 α ,7 β ,8 β , (2S*,4S*)]]-2,2-Dimetilbutánsav-1,2,3,7,8,8-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[tetrahidro-4-[(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-2-transz-propenoiloxi]-6-oxo-2H-pirán-2-il]etil]-1-naftalinil-észter

((CCIV) képletű vegyült)

A vegyületet (XXI) képletű samvastatine-ból és (DII) képletű ferulasavból nyerjük. Az előállítást a 8. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal: 21%.

Elemanalízis:

számított: : C : 70,68 H : 7,80,

mért: : C : 70,70 H : 7,82

24. példa

S-[4-D- α -aminobenzilpenicillaminoil]penicillamin

((CCV) képletű vegyület)

A vegyületet (XVI) képletű ampicillinből és (CV) penicillaminból nyerjük. Az előállítást a 9. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal: 13%.

Elemanalízis:

számított: C : 52,48 H : 5,87 N : 11,66 S : 13,34

mért: C : 52,51 H : 5,90 N : 11,61 S : 13,30

25. példa

9-[[2-[(S)- α -Amino-1H-imidazol-4-propanoil-oxi]etoxi]-metil]guanin

((CCVI) képletű vegyület)

A vegyületet (XVII) képletű aciklovirból és (PII) képletű hisztidinből nyerjük. Az előállítást a 19. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal: 17%.

Elemanalízis:

számított: C : 50,14 H : 4,77 N : 27,29

mért: C : 50,17 H : 4,75 N : 27,22

26. példa

[4-amino-[(3-Metoxi-4-hidroxi-fenil)-2-transz-propenoi]l]-1-hiroxibutilidén]bifoszfonsav

((CCVII) képletű vegyület)

A vegyületet a (XXXVI) képletű alendronsavból és (DII) képletű ferulasavból nyerjük. Az előállítást a 8. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal: 10%.

Elemanalízis:

számított: : C : 39,54 H : 4,98 N : 3,29 P : 14,57

mért: : C : 39,57 H : 5,01 N : 3,24 P : 14,56

27. példa

**5-[[[(S)- α -Amino-1H-imidazol-4-propanoil]amino]-2-
-1,2,3,4-tetrahidroakridin**

((CCVIII) képletű vegyület)

A vegyületet (XXXV) képletnek megfelelő tatriner-ből és (PII) képletű hisztidinből nyerjük. Az előállítást a 19. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal: 15%.

Elemanalízis:

számított: C : 68,04 H : 6,31 N : 20,88

mért: C : 68,08 H : 6,37 N : 20,84

28. példa

**(8S-cisz)-10[(3-Amino-2,3,6-tridezoxi- α -L-lixo-exo-
-piranozil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-
-[[[(3- metoxi-4-hidroxi-fenil)-2-transz-propenoil-oxi]-
metil-oxo]-1-metoxi-5,12-naftacéndion**

((CCIX) képletű vegyület)

A vegyületet a (XXXII) képletű doxorubicinből és (DII) képletű ferulasavból nyerjük. Az előállítást a 8. példában leírtak szerint végezzük, kihozatal: 10%.

Elemanalízis:

számított: C : 61,75 H : 5,18 N : 1,95

mért: C : 61,81 H : 5,22 N : 1,90

F7. példa

Az F1. példában leírtak szerint járunk el, három vizsgálati csoportot alakítunk ki (mindegyik 10 állatból áll), mindegyiknek NEM-et adagolunk orálisan az alábbiak szerint:

- a. kontroll csoport: hordozó, amely 1 t/tf%-os vizes karboximetil-cellulóz szuszpenzió,

- b. egy csoportnak (b csoport - összehasonlítás), egyidejűleg 100 mg/kg (0,45 mmól/kg) ibuprofent + 79 mg/kg (0,48 mmól/kg) N-acetilciszteint adagolunk ugyanazon hordozóban,
- c. egy csoportnak (c csoport) 170,4 mg/kg (0,48 mmól/kg) indometacinból és N-acetil-ciszteinből nyert észtert adagolunk (2. referencia példa) a fenti hordozóban.

A kapott eredményeket a VII. táblázatban foglaljuk össze, ezekből kitűnik, hogy a b csoportnak adagolt keverék (összehasonlítás) kevésbé hatásos, mint a találmány szerinti, a c csoportnak adagolt vegyület a gyomorkárosodás csökkentésében.

I. táblázat

1. teszt: a találmány szerinti vegyületek gyomorbéli elviselhetőségének vizsgálata nem-kezelt, illetve NEM vegyülettel kezelt állatoknál (oxidatív stressz hatás. A százalékos előfordulás meghatározásához, a gyomorkárosodást mutató állatok számát viszonyítottuk az összes csoporthoz.			
Vegyület	dózis (mg/kg)/ adagolás módja	Gastroenteropathya (%-os előfordulás)	
		NEM nélkül	NEM adagolásával
hordozó		0	0
Indomethacin	7,5/p.o.	0	100
Ambroxol	25/p.o.	0	80
Mesalamine	750/i.c.	0	60
Alendronate	15/p.o.	0	90
Tacrine	1/s.c.	0	100
Omeprazol	30/s.c.	0	0
Misoprostol	0.5/s.c.	0	0

p.o. = orálisan; i.c. = intrakolonálisan;

s.c. = szubkután

II. táblázat

2. teszt: CIP által kiváltott apoptózis (DNS fragmentáció) gátlása endoteliális sejtekben a találmány szerint bemutatott hatóanyag csoportok néhány képviselője jelenlétének esetén

Vegyület	Apoptosis % viszonyítva a csak CIP-vel kezelt csoportokhoz
Indomethacin	95
Paracetamol	120
Clopidogrel	110
Salbutamol	90
Ambroxol	70
Alendronate	160
Diphylline	95
Cetirizine	115
Enalapril	80
Nicotinamide	98
Ampicilline	94
Aciclovir	95
Mesalamine	74
Tacrine	90
Simvastatine	72
Omeprazol	90

III. táblázat

5. teszt: A megadott vegyületek hatásossága az Fe_{II} ionok által indukált gyökképződés gátlására

Vegyület neve	%-os gátlás az Fe _{II} indukált gyökképződésre
Vakpróba	0
2-oxo-4-tiazolidin karbonsav	100
4-tiazolidin-karbonsav	100
hisztidin	90

IV. táblázat

3. teszt: gyomor-beli elviselhetőség (gasztrointesztinális károsodás előfordulása), májkárosodás (GPT, glutamin-piruvín tranzamináz dózis) és kardiovaszkuláris károsodás (vérnyomás) előfordulása a találmány szerint bemutatott hatóanyag csoportok néhány képviselője esetén az L-NAME vegyület által kiváltott endoteliális zavarok körülményei között. A vérnyomásra és GPT-re vonatkozó értékeket százaléklékban fejezzük ki, a kezelt állatoknál mért eredményeket a csak hordozóhoz L-NAME nélkül mutatott eredményekhez viszonyítva.								
Vegyület	Dózis mg/kg/ adagolás módja	Vérnyomás %		GPT%			Gastroenteropathya %	
		L-NAME jelenlétében	L-NAME nélkül	L-NAME jelenlétében	L-NAME nélkül	L-NAME nélkül	L-NAME jelenlétében	L-NAME nélkül
Hordozó		100	152	100	155	0	0	30
Paracetamol	300/i.p.	108	155	180	500	20	20	90
Doxorubicin	1/i.p.	120	145	195	360	30	30	100
Simvastatine	50/p.o.	85	148	122	220	0	0	60
Omeprazol	30/s.c.	100	150	100	160	0	0	10
Misoprostol	0,5/s.c.	100	142	100	160	0	0	5

V. táblázat

4. teszt: A felsorolt vegyületek hatásosság a DPPH-ből származó gyökképződés gátlására	
Vegyület neve	A DPPH-ből származó gyökképződés %-os gátlása
Oldószer	0
N-acetilcisztein	100
Cisztein	100
Ferulasav	100
(L)-karnozin	80
Gentizinsav	80
4-tiazolidinkarbonsav	0
2-oxo-4-tiazolidinkarbonsav	0
hisztidin	0

VI. táblázat

A találmány szerinti származékok gyomorbéli elviselhetősége összehasonlítva a megfelelő prekursor hatóanyaghoz		
Kezelés	dózis mg/kg	Gastropathya %-os előfordulása
Hordozó	-	30
diclofenac	10	100
diclofenac származék (15. példa)	10	10
piroxicam	10	100
piroxicam származék (14. példa)	10	0
aspirin	50	100
aspirin származék (13. példa)	50	0

VII. táblázat

A gyomor-beli elviselhetőség vizsgálata NEM vegyület orális adagolsát követően (F7. példa)		
Csoportok	dózis mg/kg p.o.	Gastropathya %-os előfor- dulása
Kontroll csoportok	-	-
b csoport - összehasonlító ibuprofen (A) + N-acetil- cisztein (B) keveréke	100(A) + 79(B)	60
c csoport - összehasonlító ibuprofen/N-acetilcisztein- -észter	170,4	10

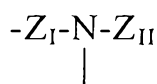
Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és sóik - a képletben

A jelentése $R-T_1-$, ahol R jelentése egy hatóanyag csoport és T_1 jelentése $(CO)_t$ vagy $(X)_t$, ahol $X=O$, NR_{1c} , ahol R_{1c} jelentése H vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy egy vegyértékkötés, t és t' értéke 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy $t=1$, ha $t'=0$; $t=0$, ha $t'=1$;

B jelentése $-T_B-X_2$, ahol T_B jelentése (CO) , ha $t=0$, T_B jelentése X, ha $t'=0$, X jelentése a fenti;

X_2 jelentése egy egyértékű csoport, és olyan, hogy a megfelelő B prekursor kielégíti az 5. tesztet és/vagy a 4. tesztet; az említett $-T_B-X$ prekursor, ahol T_B jelentése szabad vegyérték, egy O-Z vagy Z csoporttal telítve van, ahol $Z=H$ vagy R_{1a} , $R_{1a} = 1-10$ szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, előnyösen 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy egy



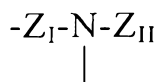
csoporttal, ahol Z_I vagy Z_{II} azonos Z értékével vagy attól különbözik, attól függően, hogy $T_B = CO$ vagy X, t, t' értékekkel kapcsolatban;

azzal a megkötéssel, hogy:

az $A=R-T_1-$ csoport, ahol a szabad vegyérték az alábbiak szerint van telítve:

- ha $t'=0$ a következő csoporttal:

- O-Z, ahol Z=H vagy R_{Ia}, amelynek jelentése a fenti,
vagy



csoporttal, ahol Z_I és Z_{II} jelentése a fenti,

- ha t=0, X-Z csoporttal, ahol X és Z jelentése a fenti,
olyan, hogy a következő 1-3. tesztek közül legalább egynek
megfeleljen;

ahol az 1. teszt (NEM) egy in vivo teszt, amelyet négy, patkányokból álló csoporton végzünk (mindegyik csoport 10 patkányt tartalmaz), ezek közül kettő kontroll csoport, kettő kezelt csoport, amely kontroll és kezelt csoportok közül egyet 25 mg/kg s.c. N-etilmaleimiddel (NEM) kezelünk, a kontrollokat hordozóanyaggal és a kezelt csoportokat hordozó + A=R-T₁- hatóanyaggal kezelünk, ahol a szabad vegyérték a fentiek szerint telítve van, a hatóanyag dózisa azonos a maximális dózissal, amelyet azok a patkányok, amelyeknek nem adagoltunk NEM vegyületet, elviselnek, azaz az a legmagasabb dózis, amelynél az állatoknál nem jelentkezik toxicitás, azaz észrevehető mértékben nem megfigyelhető; a hatóanyag kielégíti az 1. tesztet, azaz a hatóanyag alkalmazható az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, ha a patkány csoport, amelyeket NEM + hordozó + hatóanyag kombinációval kezeltünk, gasztrointesztinális károsodást mutat, vagy , ha a csoport, amelyet NEM + hordozó + hatóanyag kombinációval kezeltünk, gasztrointesztinális károsodást mutat, ami nagyobb, mint a hordozóval kezelt csoportnál, vagy a hordozó + hatóanyag kombi-

nációval vagy a hordozó + NEM kombinációval kezelt csoportnál megfigyelt;

ahol a 2. teszt(CIP) egy in vitro teszt, amelynél humán endoteliális sejteket gyűjtünk a köldök vénából standard körülmények között, majd két csoportra osztjuk (mindegyik csoport öt párhuzamost tartalmaz), amelyek közül az egyiket 10^{-4} M hatóanyagot és tenyészközeget tartalmazó keverékkel kezelünk, a másikat csak hordozóval, majd kumén-hidroperoxidot (CIP) adagolunk 5 mmól koncentrációban tenyészközegekben mind a két csoporthoz; a hatóanyag kielégíti a 2. tesztet, azaz a hatóanyag alkalmazható az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, ha a CIP által kiváltott apoptózis (sejt károsodás) gátlása nem statisztikailag szignifikáns $p < 0,01$ értéknél, viszonyítva a hordozóval és CIP-el kezelt csoporthoz;

ahol a 3. teszt (L-NAME) egy in vivo teszt, amelyet négy patkányokból álló csoporton (mindegyik tíz patkányt tartalmaz) végzünk négy héten át, amelyeknek ivóvizet adagolunk, a kontroll csoport (két csoport) és a kezelt csoport (két csoport) két csoportot alkot, amelyek közül egy kontroll csoportnak és egy kezelt csoportnak négy héten át az ivóvízhez N- ω -nitro-L-arginin-meti-észter (L-NAME) adagolunk 400 mg/l koncentrációban; a kontroll csoportnak 4 héten át hordozót adagolunk, a kezelt csoportnak 4 héten át hordozó + hatóanyag kombinációt adagolunk, a hordozó vagy hordozó+hatóanyag kombinációt naponta egyszer adagoljuk, és a hatóanyag mennyisége az a maximális dózis, amelyeket az a patkány csoport elvisel, amelyeket nem kezeltünk elő L-NAME vegyülettel, azaz az a legmagasabb dózis, amely toxicitás nélkül adagolható, azaz észre-

vehető toxicitás nélkül; a 4 hét után a víz adagolást 24 órára megszüntetjük, majd a patkányokat leöljük, meghatározzuk a vérnyomást 1 órával a leölés előtt, majd a leölés után a patkányoknál mérjük a plazma glutamin-piruvín-tranzamináz (GPT) mennyiséget és vizsgáljuk a gyomor szövetet; a hatóanyag kiértékeli a 3. tesztet, azaz a hatóanyag alkalmazható az (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítására, ha az L-NAME + hordozó + hatóanyag kombinációval kezelt csoportnál nagyobb májkárosodást (nagyobb GPT értékt) és/vagy gyomorkárosodást és/vagy kardiovaszkuláris károsodást (nagyobb vérnyomás érték mutatkozik) találunk, összehasonlítva a csak hordozóval kezelt csoporttal vagy a hordozó + hatóanyag kombinációval kezelt csoporttal vagy a hordozó + L-NAME kombinációval kezelt csoporttal;

ahol a 4. teszt egy analitikai vizsgálat, amelyet úgy végzünk, hogy 10^{-4} M mennyiségű prekursor tartalmazó metanolos oldatot adagolunk DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil-szabad gyök) metanolos oldatához; majd az oldatot szobahőmérsékleten fénytől elzárva tartjuk 30 percen át, majd mérjük a tesztoldat és a csak DPPH-t tartalmazó oldat abszorpcióját 517 nm-en; majd prekursor által a DPPH révén kiváltott gyökképződés gátlását számoljuk százalékos mennyiségben a következő összefüggés alapján:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

ahol A_s és A_c jelentése a teszt vegyület + DPPH kombinációt tartalmazó oldat, illetve a csak DPPH-t tartalmazó oldat abszorpciója; a B prekursor vegyület megfelel a 4. tesztnek, ha a gátlás százalékos értéke nagyobb vagy egyenlő 50%;

ahol az 5. teszt egy analitikai vizsgálat, amelyet úgy végzünk, hogy 10^{-4} M B prekursor - amelynek szabad vegyértékét a fentiek szerint telítettük - metanolos oldatának alikvot részét egy oldathoz adagoljuk, amelyet úgy nyertünk, hogy 2 mmól dezoxiribóz vizes oldatát elkevertük 100 mmól foszfát pufferral és 1 mmól $\text{Fe}_{\text{II}}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ sóval; majd az oldatot 37°C -on 1 órán át inkubáljuk, majd ilyen sorrendben hozzáadjuk 2,8%-os vizes triklórecetsav oldat és 0,5 M tiobarbitursav alikvot részét, majd 15 percig 100°C -on keverjük és mérjük a vizsgálati oldatok abszorpcióját 532 nm-en; a B vagy B_1 vagy $\text{C} = -\text{T}_c - \text{Y} - \text{H}$ prekursorok százalékos inhibíciós hatását az Fe_{II} által kiváltott gyökképződésére a következő összefüggés alapján számoljuk:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

ahol A_s és A_c jelentése a vizsgálandó vegyületek és vas sót, valamint a csak vas sót tartalmazó oldatok abszorpciója, a vegyület kielégíti az 5. tesztet, ha a fentiek szerint meghatározott százalékos inhibíció értéke a B prekurnál nagyobb vagy egyenlő 50%.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyeknél az 5. teszt követelményeit kielégítő B prekursor valamely következő vegyület:

- aminosavak: aszpartinsav (PI) képletű vegyület, hisztidin (PII) képletű vegyület, 5-hidroxitriptofán (PIII) képletű vegyület, 4-tiazolidinkarbonsav (PIV) képletű vegyület, 2-oxo-4-tiazolidinkarbonsav (PV) képletű vegyület;
- mono- és polialkoholok és tiolok: 2-tiouracil (QI) képletű vegyület, 2-merkaptóetanol (QII) képletű vegyület, eszperidin (QIII) képletű vegyület, szekalciferol (QIV)

- képletű vegyület, 1- α -OH D2 vitamin (QV) képletű vegyület, flokalcitriol (QVI) képletű vegyület, 22-oxakalcitriol (QVII) képletű vegyület, D3 vitamin-származék A vitamin csoporttal észterezve (QVIII) képletű vegyület, (QIX) képletű vegyület, 24,28-metilén-1 α -hidroxivitamin D2 (QX) képletű vegyület, 1 α ,25-dihidroxivitamin D2-ből származtatott vegyület (QXI) képletű vegyület, 2-merkaptimidazol (QXII) képletű vegyület,
- borostyánkősav (RI) képletű vegyület,
 - (RII) általános képletű vegyület, amelyek képletében $n^{\circ}3$ értéke azonosan vagy különbözően zéro vagy 1, $n3$ értéke azonosan vagy különbözően 0-tól 3-ig terjedő szám; W jelentése azonosan vagy különbözően valamely következő csoport: HX, ahol X jelentése a fenti, COOH, R', OR', ahol R' jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-20 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport; Rf, ORf, ahol Rf jelentése azonos R' jelentésénél megadottakkal, de legalább egy halogénatomot tartalmaz a H helyett, ez előnyösen F; a W csoportok közül legalább egy jelentése XH, a hatóanyag reakcióképes csoportja karboxilcsoport; vagy COOH, ha a hatóanyag reakcióképes csoportja XH; ha $n^{\circ}=0$, ha $n3$ értéke 0-tól eltérő, akkor az $n3$ csoport szabad vegyértéke egy vagy több valamely következő csoporttal telítve van: R', OR', Rf, ORf, H; ha $n^{\circ}=0$ és $n3=0$, a szabad vegyérték H-val van telítve.

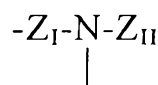
3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a 4. teszt követelményeit kielégítő B prekursor valamely következő vegyület csoportba tartozó vegyület:

- aminosavak, amelyek a következők: L-karnozin (CI) képletű vegyület, anszerin (CII) képletű vegyület, szelenocisztein (CIII) képletű vegyület, szelenometionin (CIV) képletű vegyület;
- a (CV) képletű vegyület, (CVI) képletű vegyület,
- hidroxisavak a következők közül: galluszsav (DI) képletű vegyület, ferulasav (DII) képletű vegyület, gentizinsav (DIII) képletű vegyület, citromsav (CIV) képletű vegyület, kávéssav (DV) képletű vegyület, hidrokávéssav (DVI) képletű vegyület, p-kumarinsav (DVII) képletű vegyület, vanilinsav (DVIII) képletű vegyület, klorogénsav (DIX) képletű vegyület, kinurénsav (DX) képletű vegyület, sziringinsav (DXI) képletű vegyület,
- aromás és heterociklusos mono- és polialkoholok a következők közül: nordihidrogvaiaretinsav (EI) képletű vegyület, kvercetin (EII) képletű vegyület, katechin (EIII) képletű vegyület, kaempferol (EIV) képletű vegyület, szulfuretin (EV) képletű vegyület, aszskorbinsav (EVI) képletű vegyület, izoaszskorbinsav (EVII) képletű vegyület, hidrokinon (EVIII) képletű vegyület, gosszipol (EIX) képletű vegyület, reductinsav (EX) képletű vegyület, metoxihidrokinon (EXI) képletű vegyület, hidroxihidrokinon (EXII) képletű vegyület, propilgallát (EXIII) képletű vegyület, szaharóz (EXIV) képletű vegyület, E vitamin (EXV) képletű ve-

- gyület, A vitamin (EXVI) képletű vegyület, 8-kinolol (EXVII) képletű vegyület, 3-terc-butyl-4-hidroxianizol (EXVIII) képletű vegyület, 3-hidroxiflavon (EXIX) képletű vegyület, 3,5-terc-butyl-p-hidroxitoluol (EXX) képletű vegyület, p-terc-butylfenol (EXXI) képletű vegyület, timolol (EXXII) képletű vegyület, xibornol (EXXIII) képletű vegyület, 3,5-di-ter-butyl-4-hidroxibenziltioglikolát (EXXIV) képletű vegyület, 4'-hidroxibutiranilid (EXXV) képletű vegyület, gvaiaol (EXXVI) képletű vegyület, tokol (EXXVII) képletű vegyület, izoeugenol (EXXVIII) képletű vegyület, eugenol (EXXIX) képletű vegyület, piperonil-alkohol (EXXX) képletű vegyület, allopurinol (EXXXI) képletű vegyület, koniferil-alkohol (EXXXII) képletű vegyület, 4-hidroxifenetil-alkohol (EXXXIII) képletű vegyület, p-kumarin-alkohol (EXXXIV) képletű vegyület, kurkumin (EXXXV);
- aromás és heterociklusos aminok a következők közül: N,N'-difeniléndiamin (MI) képletű vegyület, etoxikvin (MII) képletű vegyület, tionin (MIII) képletű vegyület, hidroxikarbamid (MIV);
 - legalább egy szabad savcsoportot tartalmazó vegyület a következők közül: 3,3'-tiodipropionsav (NI) képletű vegyület, fumársav (NII) képletű vegyület, dihidroximaleinsav (NIII) képletű vegyület, tioktinsav (NIV) képletű vegyület, edetinsav (NV) képletű vegyület, bilirubin (NVI) képletű vegyület, 3,4-metiléndioxycinnaminsav (NVII) képletű vegyület, piperonilsav (NVIII).

4. A 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a B prekursor vegyület a 4. teszt követelményeit kielégítő vegyület.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyekben a B prekursor szabad reakcióképes csoportként egy vagy több valamely következő csoportot tartalmaz: XZ, vagy



általános képletű csoport, ahol X, Z, Z_I és Z_{II} jelentése a fenti, vagy COOH, =NH csoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyeknél a B reagáltatva van egy (III) általános képletű vegyülettel, amely egy reakcióképes csoporttal telített szabad vegyértéket tartalmaz úgy, hogy az képes legyen a B csoport szabad, reakcióképes csoportjával reagálni - amely (III) általános képletben n_{IX} jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő szám, előnyösen 1, T_{TIX}, R_{TIX} lehet azonos vagy különböző és jelentésük H vagy egy egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen R_{TIX} és R_{TIX}' jelentése H, Y³ jelentése telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos csoport, amely legalább egy nitrogénatomot tartalmaz és amely gyűrű 5- vagy 6-tagú.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben a (III) általános képletben Y³ jelentése valamely (Y1) - (Y-15) képletű csoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében Y³ jelentése piridilcsoport (Y12 csoport).

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben az (I) általános képletben a prekursor hatóanyag egy valamely következő hatóanyag: gyulladásgátló anyag, analgetikum, értágító vagy a kolinerg rendszerre ható anyag, köptető-mucolytikus hatóanyag, asztma-ellenes - allergia-ellenes hatóanyag, antihisztamin hatóanyag, ACE inhibitor, béta-blokkoló, antitrombotikus hatóanyag, értágító, antidiabetikum, tumor-ellenes anyag, fekély-ellenes anyag, hyperlipidemia ellenes anyag, antibiotikum, vírus-ellenes anyag, csontreszorpciót gátló, demencia-ellenes anyag.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a prekursor hatóanyag valamely következő hatóanyag:

gyulladásgátló hatóanyagok: aceclofenac, acemetacin, acetilszalicilsav, 5-amino-acetilszalicilsav, alclofenac, alminoprofen, amfenac, bendazac, bermoprofen, α -bisabolol, bromfenac, bromosaligenin, bukloxisav, butibufen, carprofen, ciNEMtacin, clidanac, clopirac, diclofenac-nátrium, diflunisal, ditazol, enfenaminsav, etodolac, etofenamate, felbinac, fenbufen, fenclozinsav, fendosal, fenoprofen, fentiazac, fepradinol, flufenaminsav, flunixin, flunoxaprofen, flurbiprofen, glucametacin, glikol-szalicilát, ibuprofen, ibuproxam, indomethacin, indoprofen, isofezolac, isoxepac, isoxicam, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, meclofenaminsav, mefenaminsav, meloxicam, mesalamin, metiazinsav, mofezolac, naproxen, nifluminsav, oxaceprol, oxaprozin, oxifenbutazone, parsalmide, perisoxal, fenil-acetilszalicilát, olsalazine, pyrazolac, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, protizinsav, salacetamide, salicilamide O-ecetsav,

szalicil-kénsav, salsalate, sulindac, suprofen, suxibuzone, tenoxicam, tiaprofensav, tiaramide, tinoridine, tolfenaminsav, tolmetin, tropesin, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen, zomepirac, tomoxiprol;

analgetikus hatású hatóanyagok: acetaminofen, acetaminosalol, aminochlorthenoxazin, acetilszalicil-2-amino-4-pikolinsav, acetilszalicilszalicilsav, anileridine, benoxaprofen benzilmorphine, 5-brómszalicil-acetátsav, bucetin, buprenorphine, butorphanol, capsaicine, cinchofen, ciramadol, clometacin, clonixin, codeine, desomorphine, dezocine, dihidrocodeine, dihidromorphine, dimepheptanol, dipyroceryl, eptazocine, ethoxazene, etilmorphine, eugenol, floctafenine, fosfosal, glafenine, hidrocodone, hidromorphone, hidroxipethidine, ibufenac, p-lactofenetide, levorphanol, meptazinol, metazocine, metopon, morphine, nalbuphine, nicomorphine, norlevorphanol, normorphine, oxicodone, oximorphone, pentazocine, fenazocine, fenocoll, fenoperidine, fenilbutazone, fenilszalicilát, fenilramidol, salicin, salicylamide, tiorphan, tramadol, diacerein, actarit;

a légzőszervi és húgyúti rendszerekre ható anyagok (hörgőtágítók és a kolinerg rendszerre ható anyagok köptetők/mucolytikumok, asztma-ellenes/antiallergiás antihisztamin hatóanyagok) közül:

hörgőtágítók és a kolinerg rendszerre ható anyagok: acefylline, albuterol, bambuterol, bamifylline-, bevonium metil sulphate, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, chlorprenaline, dioxethedrine, diphylline, ephedrine, epinephrine, eprozinol, etafredine, etilnorepinephrine, etofylline, fenoterol, flutoprium-

-bromid, hexoprenaline, ipratropium bromide, isoetharine, isoprotenerol, mabuterol, metaproterenol, oxibutinin, oxitropium-bromid, pirbuterol, procaterol, protokylol, proxiphylline, reproterol, ricniterol, salmeterol, soterenol, terbutaline, 1-teobrominecetsav, tiotropium-bromid, tretocruinol, tulobuterol, zaprinast, cyclodrine, NS-21, 2-hidroxi-2,2-difenil-N-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il-metil)acetamid;

köptető/mucolytikus hatóanyagok: ambroxol, bromexine, domiodol, erdosteine, gvaicol, gvaifenesin, jódozott glicerin, letosteine, mesna, sobrerol, stepronin, terpin, tiopronin;

asztma-ellenes/allergia-ellenes antihisztamin hatóanyagok: acrivastine, alloclamide, amlexanox, cetirizine, clobenzepam, chromoglycate, chromolyn, epinastine, fexofenadine, formoterol, histamin, hidroxizine, levocabastine, lodoxamide, mabuterol, matron s, montelukast, nedocromil, repirinast, seratrodist, suplatast tozilat, terfenadine, tiaramide, urushiol, bromhexine;

kardiovaszkuláris hatóanyagok (ACE-inhibitorok, béta-blokkolók, antitrombotikus és értágító hatóanyagok, anti-diabetikumok és hypoglikémiás hatóanyagok):

ACE-gátlók: alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, losartan, moveltipril, naphthopidil, perindopril, guinapril, ramipril, spirapril, temoicapril, trandolapril, urapidil;

béta-blokkolók: acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, butofilol, carazolol, carteolol,

carvedilol, celiprolol, cetamolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivolol, nifenalol, nipridalol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, xibenolol;

anti-trombotikus és vazóaktív hatóanyagok: acetorphan, acetilszalicilsav, argatroban, bamethan, benfurodil-hemiszukcinát, benziodarone, betahistine, brovincamin, bufeniode, citicoline, clobenfurol, clopidogrel, cyclandelate, dalteparin, dipyridamole, droprenilamin, enoxaparin, fendiline, ifenprodil, iloprost, indobufen, isbogrel, isoxsuprine, heparin, lamifiban, midrodine, nadroparin, nicotinil-alkohol, nylidrin, ozagrel, perhexiline, fenylpropanolamina, prenylamin, papaveroline, reviparin nátriumsó, ridogrel, suloctidil, tinofedrine, tinzaparin, triflusal, xanthinol niacinate;

anti-diabetikumok: acarbose, carbutamide, glibornuride glybutiazol(e), miglitol, repaglinide, troglitazone, 1-butil-3-metanil-karbamid, tolrestat, nicotinamide;

tumor-ellenes szerek: ancitabine, anthramycin, azacitidine, azaserine, 6-azauridine, bicalutamide, carubicin, carzinophilin, chlorambucil, klorzotocin, cytarabine, daunorubicin, defosfamide, demecolcine, denopterin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, droloxifene, edatrexate, eflornithine, enocitabine, epirubicin, epitiostanol, etanidazole, etoposide, fenretinide, fludarabine, fluoruracil, gemcitabine, hexestrol, idarubicin, lonidamin, mannomustine, melphalan, menogaril, 6-merkaptopurine, methotrexate,

mitobronitol, mitolactol, mitomycins, mitoxantrone, mopidamol, mycofenolinsav, ninopterin, nogalamycin, paclitaxel, pentostatin, rubicin, piritrexim, plicamycin, podophyllinsav, porfimer-nátrium, porfiornycin, propagermanium, puromycin, ranimustine, retinoinsav, roquinimex, streptonigrin, streptozocin, teniposide, tenuazonic acid, tiamiprine, tioguanine, tomudex, topotecan, trimetrexate, tubercidin, ubenimex, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, zorubicin;

fekély-ellenes szerek: ε -acetamidokapronsav, arbaprostil, cetraxate, cimetidine, ecabet, enprostil, esaprazole, irsogladine, misoprostol, omeprazole, omoprostil, pantoprazole, plaunotol, rioprostil, rosaprostol, rotraxate, sofalcone, trimoprostil;

hyperlipidemiás szerek (sztatinok): atorvastatin, cilastatin, dermostatin, fluvastatin, lovastatin, mevastatin, nystatin, pentostatin, pepstatin, privastatin sodium, simvastatin;

antibiotikumok/vírus-ellenes szerek: antibiotikumok: amdinocillin, amoxicillin, ampicillin, apalcillin, apicycline, aspoxicillin, azidamfenicol, azidocillin, azlocillin, aztreonam, benzoilpas, benzil penicillininsav, biapenem, bicozamycin, capreomycin, carbenicillin, carindacillin, carumonam, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizine, cefazedone, cefazolin, cefbuperazone, cefclidin, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefetamet, cefixime, cefmenoxime, cefmetazole, cefminox, cefodizime, cefonicid, cefoperazone, ceforanide, cefotaxime, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefozopran, cefpimizole,



cefpiramide, cefpirome, cefprozil, cefroxadine, cefsulodin, ceftazidime, cefteram, ceftezole, ceftibuten, ceftiofur, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, cefuzonam, cephacetril-nátrium, cephalixin, cephaloglycin, cephaloridine, cephalosporin C, cephalothin, cephapirin-nátrium, cephradine, chloramfenicol, chlortetracycline, cinoxacin, clavulaninsav, clometocillin, cloxacillin, cyclacillin, cycloserine, demeclocycline, dicloxacillin, epicillin, fenbecillin, flomoxef, floxacillin, hetacillie, imipenem, lenampicillin, loracarbef, lymecycline, mafenide, meclocycline, meropenem, metampicillin, methacycline, methicillin-nátrium, mezlocillin, minocycline, moxalactam, mupirocin, myxin, negamycin, novobiocin, oxacillin, panipenem, penicillin G káliumsó, penicillin N, penicillin O, penicillin V, fenethicillin káliumsó, pipacycline, piperacillin, pirlimycin, porfiromycine, propycillin, quinacillin, ritipenem, rolitetracycline, sancycline, sedecamycin, spectinomycin, sulbactam, sulbenicillin, temocillin, tetracycline, ticarcillin, tigemonam, tubercidin, azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, enviomycin, erythromycin, josamycin, midecamycin, miokamycin, oleandomycin, rifabutin, rifamide, rifamycin, rifaximin, rokitamycin, spiramycin, troleandomycin, viomycin, virginiamycin;

amikacin, apramycin, arbekacin, dibekacin, dihidrostreptomycin, fortimicins, gentamicin, micronomicin, neomycin, netilmicin, paromomycin, ribostarnycin, sisomicin, spectinomycin, streptomycin, tobramycin, trospectomycin; bacampicillin, cefcapene pivoxil, cefpodoxime proxetil,

panipenem, pivampicillin, pivcefalexin, sultamicillin, talampicillin;

carbomycin, clindamycin, lincomycin, mikanrycin, rosaramicin, ciprofloxacin, clinafloxacin, difloxacin, enoxacin, enrofloxacin, fleroxacin, flumequine, grepafloxacin, lomefloxacin, nadifloxacin, nalidixinsav, norfloxacin, ofloxacin, pazufloxacin, pefloxacin, pipemidinsav, piromidinsav, rifloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, trovafloxacin, clomocycline, guamecycline, oxitetracycline, nifurpirinol, nifurprazine; p-aminoszalicilsav, p-amino-szalicilsav-hidrazid, clofazimine, deoxidihidrostreptomycin, ethambutol, glyconiazide, isoniazid, opiniazide, fenil-aminoszalicilát, rifampin, rifapentine, salinazid, 4-4'-szulfinildianilin, acediasulfone, dapsone, succisulfone, p-szulfanililbenzilamin, tiazolszulfon, acetil-szulfametoxipirazin, mafenide, 4'-(metilszulfamoil)szulfanilanilid, salazosulf adimidine, sulfabenzamide, sulfacetamide, sulfachlorpyridasine, sulfachrysoidine, sulfacytine, sulfadiazine, sulfadicramide, sulfadimethoxine, sulfadoxine, sulfaethidole, sulfaguanidine, sulfaguanole, sulfalene, sulfamerazine, sulfameter, sulfamethazine, sulfamethizole, sulfamethomidine, sulfamethoxazole, sulfametoxipyridazine, sulfametiltiazole, sulfametrole, sulfamidochrysoidine, sulfamoxole, sulfanilamide, 2-p-szulfanililanol, N⁴-szulfanililszulfanilamid, szulfanililkarbamid, N-szulfanilil-3,4-xilamid, sulfaperine, sulfafenazole, sulfaproxiline, sulfapyrazine, sulfapiridine, sulfasomizole, sulfasymazine, sulfatiazole, sulfathiokarbamid, sulfisomidine, sulfisoxazole, 4-

-sulfanilamido szalicilsav; negamycin, carumonan, cloxiguin, nitroxoline, arginine, metronidazole;

vírus-ellenes hatóanyagok: acyclovir, amantadine, cidofovir, cytarabine, didanosine, dideoxiadenosine, edoxudine, famciclovir, floxuridine, ganciclovir, idoxuridine, indanavir, kethoxal, lamivudine, MADU, penciclovir, podophyllotoxin, ribavirin, rimantadine, sacjuinavir, sorivudine, stavudine, trifluridine, valacyclovir, vidarabine, xenazoinsav, zalcitabine, zidovudine;

csontreszorpciót gátló anyagok (difoszfónátok): alendronsav, butedronsav, etidronsav, oxidronsav, pamidronsav, risedronsav;

demencia-ellenes hatóanyagok: amiridine, lazabemide, mofegiline, salbeluzol, oxiracetam, ipidacrine, nebracetam, tacrine, velnacrine.

11. A 9. vagy 10. igénypontok szerinti vegyületek, amelyekben a prekursor hatóanyag valamely következő hatóanyag:

gyulladásgátlók közül: acetilszalicilinsav, 5-amino-acetilszalicilsav, carprofen, diclofenac-nátrium, diflunisal, etodolac, flufenaminsav, flunixin, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, indoprofen, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, loxoprofen, meclofenaminsav, mefenaminsav, meloxicam, mesalamin, naproxen, nifluminsav, olsalazine, piroxicam, salsalate, sulindac, suprofen, tenoxicam, tiaprofensav, tolfenaminsav, tolmetin, zomepirac, tomoxiprol;

analgetikumok közül: acetaminofen, acetilszalicilszalicilsav, benoxaprofen, buprenorphine, butorphanol, capsaicin, diacereine, dihidrocodeine,



etilmorphine, eugenol, fenilbutazone, meptazinol, morphine, nalbuphine, pentazocine, tiorphan, tramadol, actarit;

hörgőtágítók és a kolinerg rendszerre ható anyagok:

albuterol, carbuterol, clenbuterol, difylline, etofylline, fenoterol, ipratropium bromide, metaproterenol, oxibutinin, pirbuterol, salmeterol, terbutaline, tiotropium-bromid, zaprinast, cyclodrine, NS-21, 2-hidroxi-2,2-difenil-N-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il-metil)acetamid;

köptetők/mucolytikumok: ambroxol, bromexine, guaiacol, sobrerol;

asztma-ellenes/allergia-ellenes antihisztamin hatóanyagok:

cetirizine, chromoglycate, histamin, levocabastine, lodoxamide, montelukast, terfenadine, bromexine;

ACE-inhibitorok: captopril, enalapril, lisinopril, losartan, ramipril;

béta blokkolók: alprenolol, atenolol, bupranolol, labetalol, metipranolol, metoprolol, pindolol, propranolol, timolol;

anti-trombotikumok és vazoaktív hatóanyagok:

acetilszalicilinsav, acetorphan, argatroban, clopidogrel, dalteparin, dipyridamole, enoxaparin, heparin, iloprost, midodrine, ozagrel, fenilpropanolamin trifusal;

antidiabetikumok: tolrestat, nicotinamide;

tumor-ellenes hatóanyagok: anthramycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, fluorouracil, methotrexate, vinblastine;

a fekély-ellenes szerek: cimetidine, omeprazole, pantoprazole;

anti-hyperlipidemiás hatóanyagok: lovastatin, pravastatin-nátrium, simvastatin;

antibiotikumok: amoxicillin, ampicillin, aztreonam, biapenem, carbenecillin, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizine, ceftioxin, clavulansav, dicloxacillin, imipenem, meclocycline, methacycline, moxalactam, panipenem, sulbactam, azithromycin, erythromycin, josamycin, miokamycin, rifabutine, rifamide, rifamycin, gentamicin, paromomycin, sisomicin, bacampicillin, carbomycin, clindamycin, ciprofloxacin, clinafloxacin, difloxacin, enrofloxacin, lomefloxacin, nadifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pipemidinsav, apicycline, clomocycline, oxitetracycline, nifurpirinol, nifurprazine, isoniazid, rifampin, rifapentine, dapsona, tiazolsulfone, sulfamethoxazole, sulfamoxole, metronidazole, arginine;

vírus-ellenes szerek: acyclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir, ribavirin, vidarabine, zidovudine;

csontreszorpció gátló anyagok: alendroninsav, etidronsav, pamidronsav.

12. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben a prekursor hatóanyag egy szteroid vegyület, amelyben A=R- és amelyet az (S) általános képlettel írunk le - a képletben a CH csoportok hidrogénatomjai helyén vagy a CH₂ csoportok két hidrogénatomja helyén az alábbi szubsztituensek lehetnek jelen:

az 1-2 helyzetben: kettőskötés;

a 2-3 helyzetben: S1 képletnek megfelelő csoport;

a 2-helyzetben: Cl, Br;

a 3-helyzetben: CO, -O-CH₂-CH₂-Cl, OH;

a 3-4 helyzetben: kettőskötés;

a 4-5 helyzetben: kettőskötés;

az 5-6 helyzetben: kettőskötés;

az 5-10 helyzetben: kettőskötés;

a 6-helyzetben: Cl, F, CH₃, -CHO;

a 7-helyzetben: Cl, OH;

a 9-helyzetben: Cl, F;

a 11-helyzetben: OH, CO, Cl, CH₃;

a 16-helyzetben: CH₃, OH, =CH₂;

a 17-helyzetben: OH, CH₃, OCO(O)_{ua}(CH₂)_{va}CH₃, C≡CH

vagy S2 képletű csoport, ahol ua értéke 0 vagy 1, va értéke 0-tól 4-ig terjedő szám;

a 16-17-helyzetben S3, S4 vagy S5 képletű csoport,

R és R' jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen R=R'=CH₃,

R" jelentése -(CO-L)_t-(L)_{t2}-(X_{0I})_{t1}

ahol t, t1 és t2 értéke azonos vagy különböző és lehet 0 vagy 1, azzal a megkötéssel, hogy ha t=0, t2=1 és ha t=1, t2=0, és hogy t és t1 vagy t2 és t1 értéke nem lehet egyidejűleg 0, ha A nem tartalmaz OH csoportot,

az L kétértékű áthidaló csoport jelentése

(CR₄R₅)_{na}(O)_{nb}(CR₄R₅)_{n'a}(CO)_{n'b}(O)_{n''b}(CO)_{n'''b}(CR₄R₅)_{n"a}

ahol na, n'a, n"a jelentése azonos vagy különböző és értéke 0-tól 6-ig terjedő szám, előnyösen 1-3; nb, n'b és n''b és n''' jelentése azonos vagy különböző és értékük 0 vagy 1; R₄, R₅ jelentése azonos vagy különböző és jelentésük H, egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos, előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport;

X_{01} jelentése a fenti vagy X_{21} , ahol X_{21} jelentése OH, CH₃, Cl, N(-CH₂-CH₃)₂, SCH₂F, SH, vagy S6 képletű csoport.

13. A 12. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében $R'' = -CO-CH_2OH-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-COOH$.

14. A 12-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben a prekursor szteroid olyan vegyület, amely a 3- és/vagy 11-helyzetben hidroxilcsoportot tartalmaz és/vagy az R'' csoportban egy hidroxil- vagy karboxilcsoportot tartalmaz terminális helyzetben.

15. A 12-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben a prekursor szteroid valamely következő hatóanyag: Budesonide, Hidrocortisone, Alclomethasone, Algestone, Beclomethasone, Betamethasone, Klór-prednisone, Clobetasol, Clobetasone, Clocortolone, Cloprednol, Cortisone, Corticosterone, Deflazacort, Despnide, Desoximethasone, Dexamethasone, Diflorasone Diflucortolone, Difluprednate, Fluazacort, Flucloronide, Flumethasone, Flunisolide, Fluocinolone Acetonide, Fluocinonide, Fluocortyn Butil, Fluocortolone, Fluormetholone, Fluperolone-acetát, Fluprednidene-acetát, Fluprednisolone, Flurandrenolide, Formocortal, Halcinonide, Halobetasol Propionate, Halomethasone, Halopredone-acetát, Hidrocortamate, Loteprednol Etabonate, Medrysone, Meprednisone, Metilprednisolone, Momethasone-furoát, Paramethasone, Prednicarbate, Prednisolone, Prednisolone 25-dietilamino-acetát, Prednisolone-nátrium-foszfát, Prednisone, Prednival, Prednylidene, Rimexolone, Triamcinolone, Triamcinolone Acetonide, 21-Acetoxipregnenolone, Cortivazol, Amcinonide,

Fluticasonepropionát, Mazipredone, Tixocortol, Triamcinolone Hexacetonide, Ursodesoxikolinsav, Chenodeoxikolinsav, Mitatrienediol, Moxestrol, Ethynylestradiol, Estradiol, Mestranol.

16. 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy ezek sói gyógyszerként való alkalmazásra.

17. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy sói vagy ezeket tartalmazó készítmények alkalmazása oxidatív stressz ellen alkalmas gyógyszerek előállítására.

18. Gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként valamely 1-15. igénypont szerinti vegyületet vagy sóját tartalmaznak.

20 oldal megzár

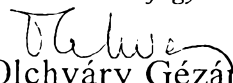
2002. 03. 13.

PK

A meghatalmazott:

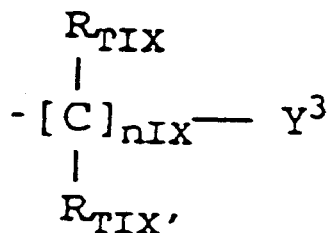
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

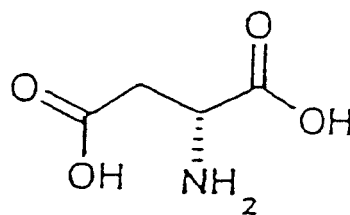

Olchváry Gézané
szabadalmi ügyvivő



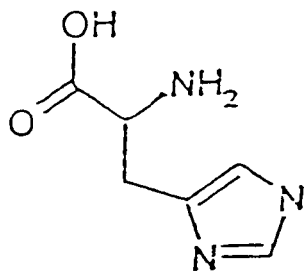
(I)



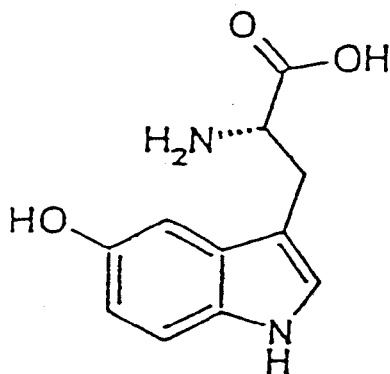
(III)



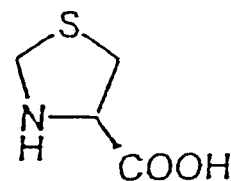
(PI)



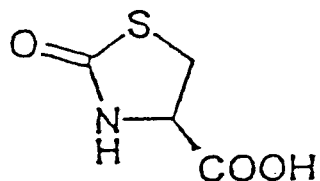
(PII)



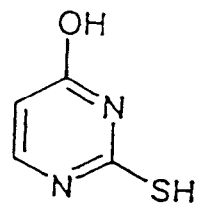
(PIII)



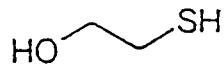
(PIV)



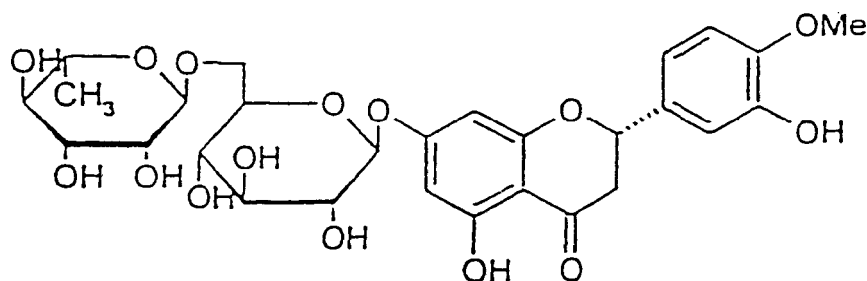
(PV)



(QI)

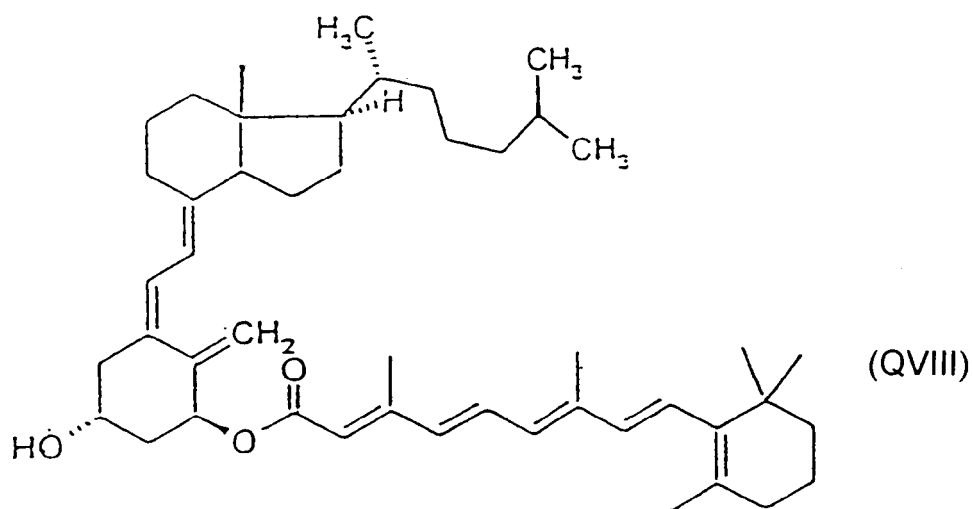
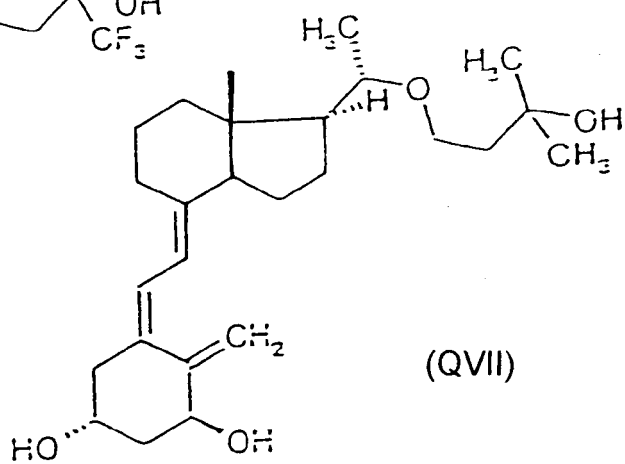
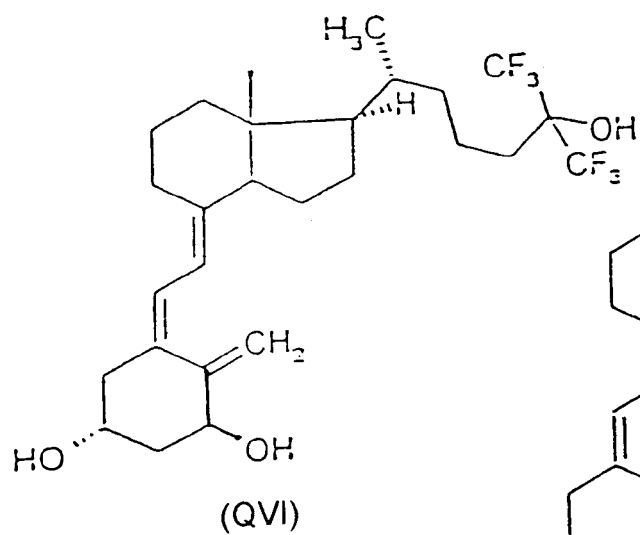
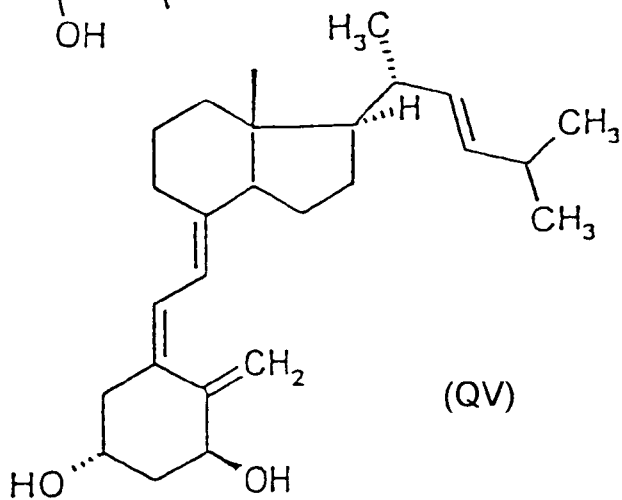
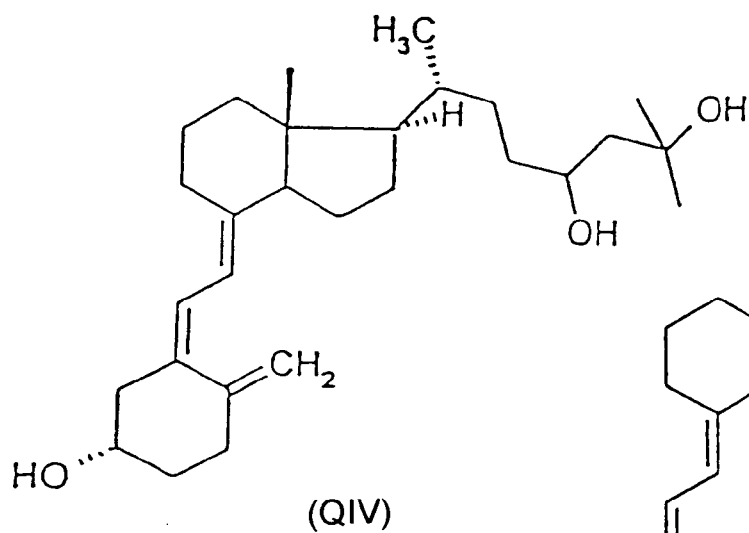


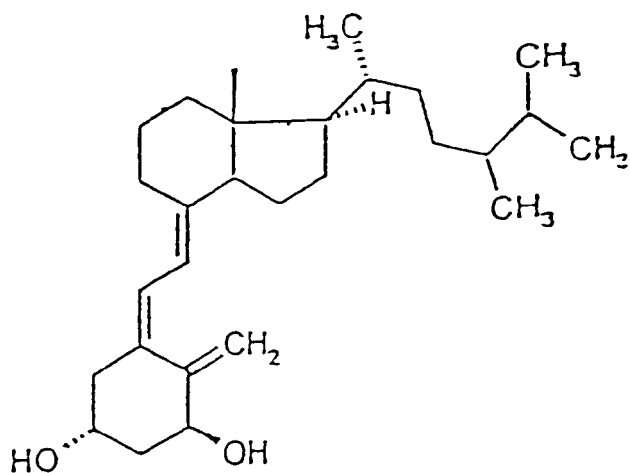
(QII)



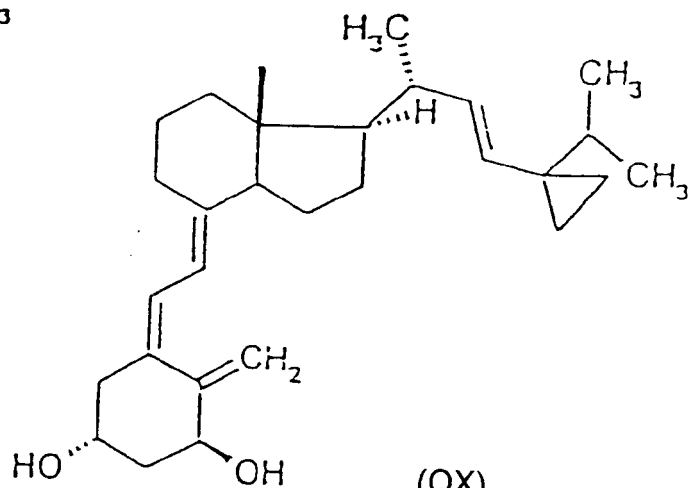
(QIII)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

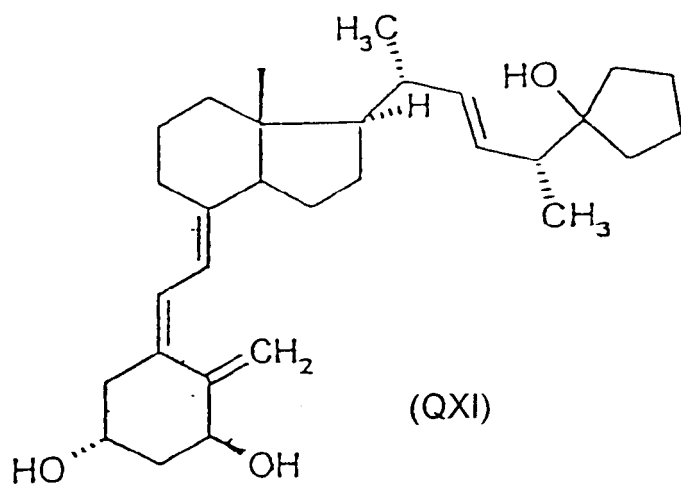




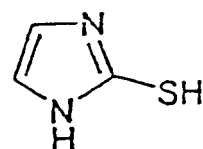
(QIX)



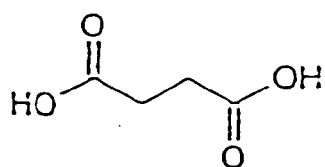
(QX)



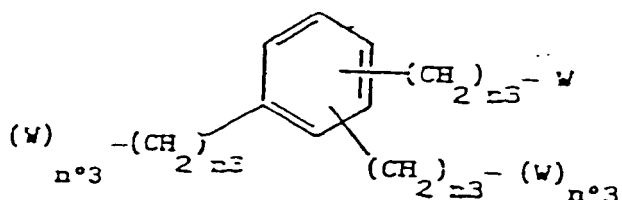
(QXI)



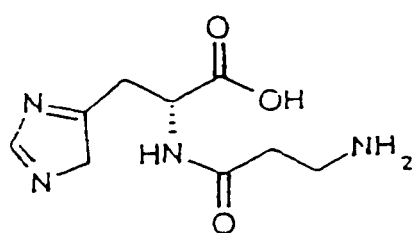
(QXII)



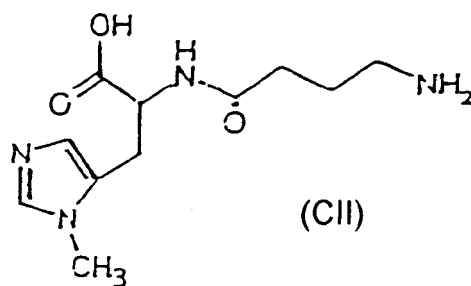
(RI)



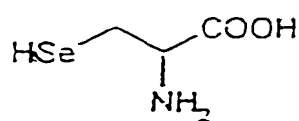
(RII)



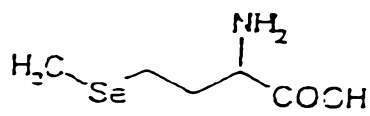
(CI)



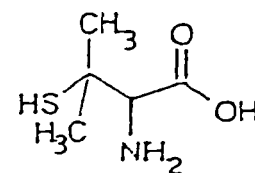
(CII)



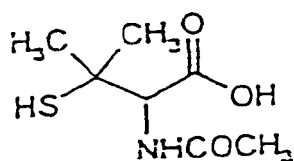
(CIII)



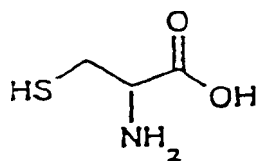
(CIV)



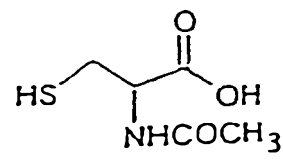
(CV)



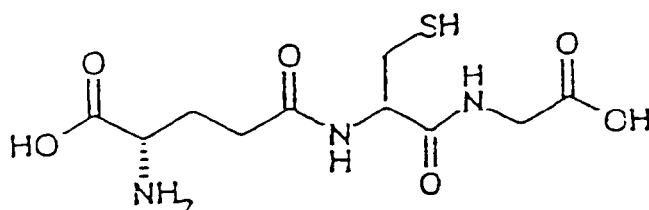
(CVI)



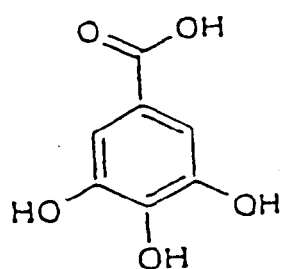
(CVII)



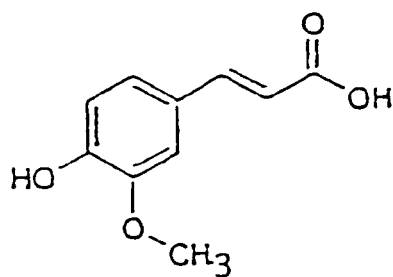
(CVIII)



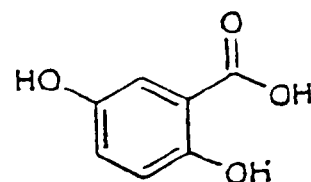
(CIX)



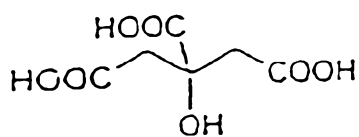
(DI)



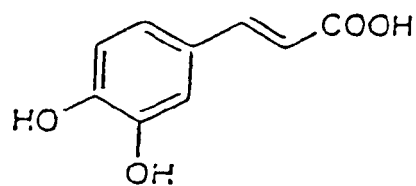
(DII)



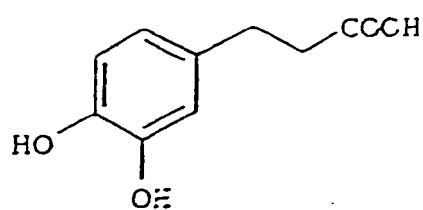
(DIII)



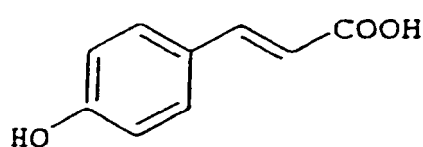
(DIV)



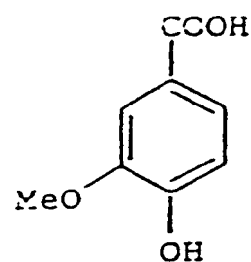
(DV)



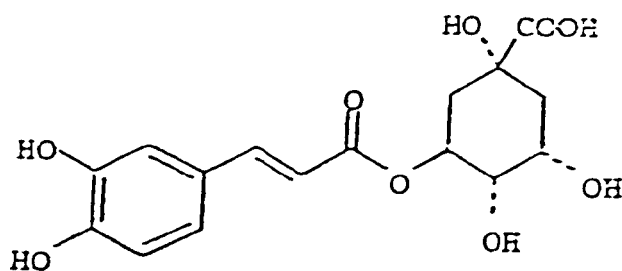
(DVI)



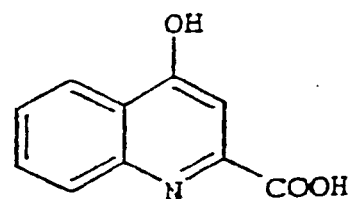
(DVII)



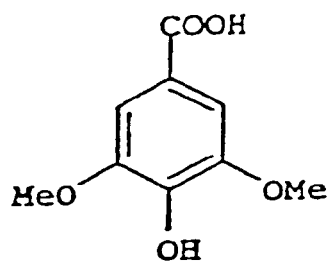
(DVIII)



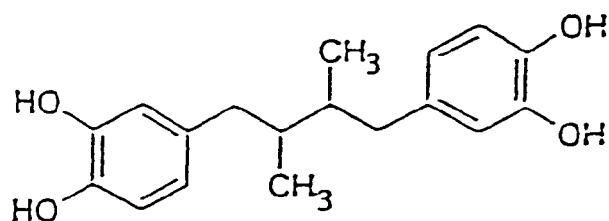
(DIX)



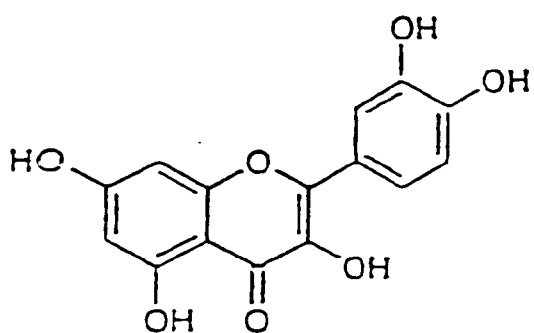
(DX)



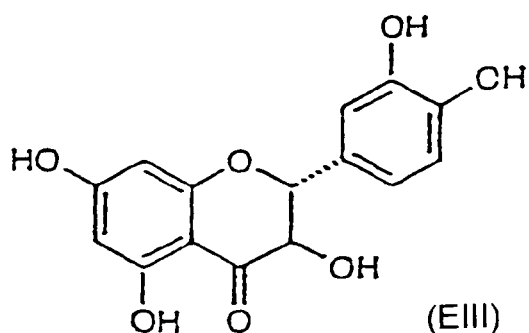
(DXI)



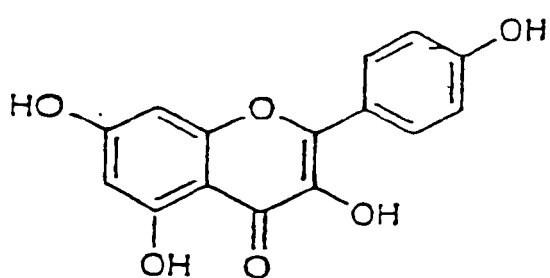
(EI)



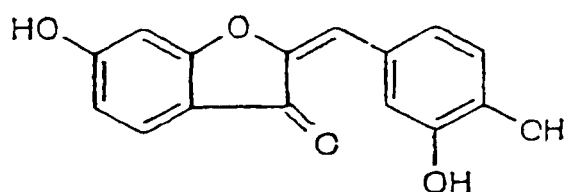
(EII)



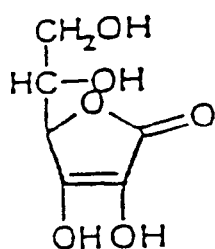
(EIII)



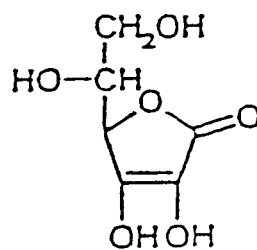
(EIV)



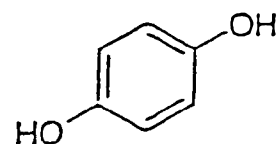
(EV)



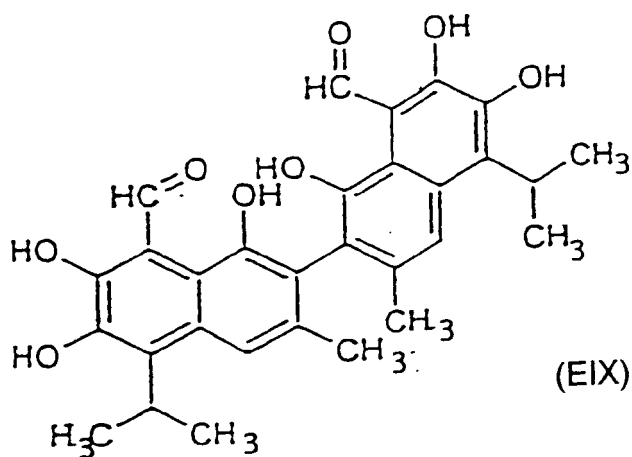
(EVI)



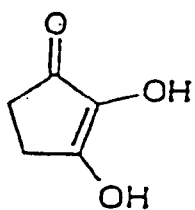
(EVII)



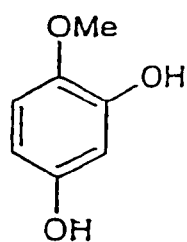
(EVIII)



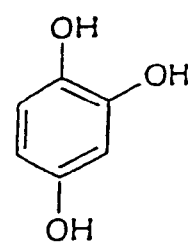
(EIX)



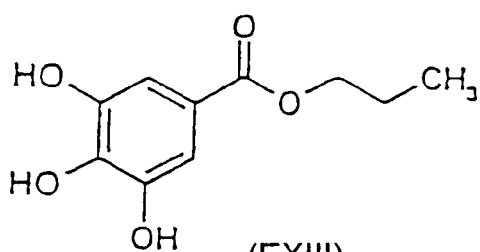
(EX)



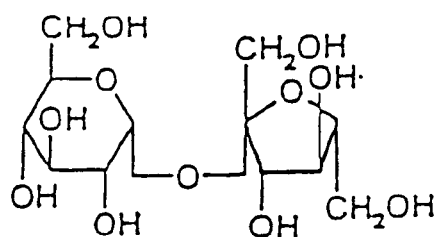
(EXI)



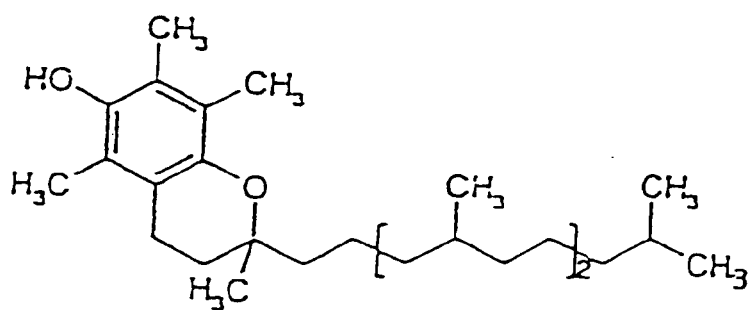
(EXII)



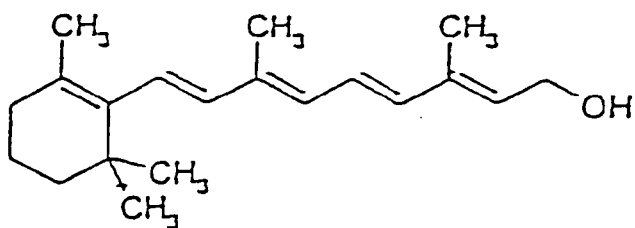
(EXIII)



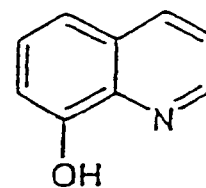
(EXIV)



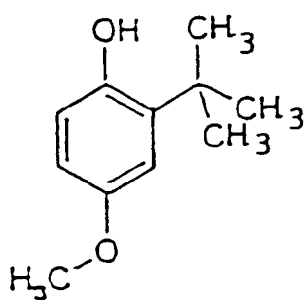
(EXV)



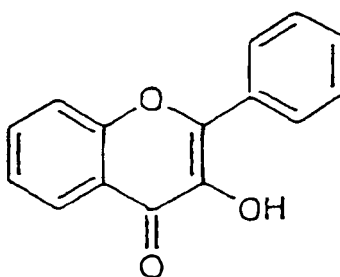
(EXVI)



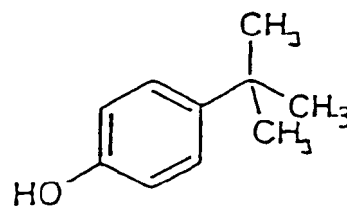
(EXVII)



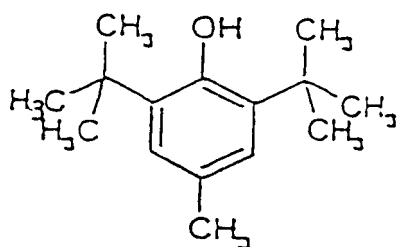
(EXVIII)



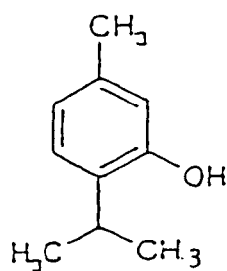
(EXIX)



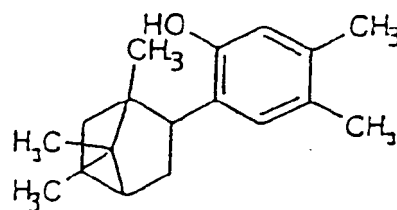
(EXXI)



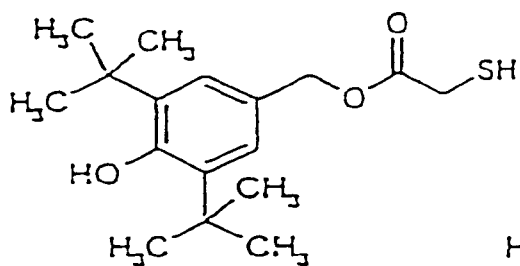
(EXX)



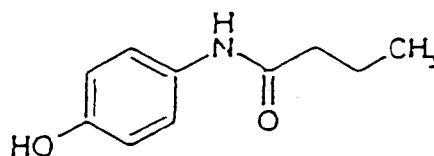
(EXXII)



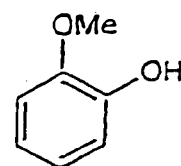
(EXXIII)



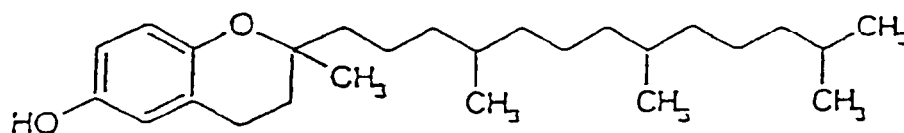
(EXXIV)



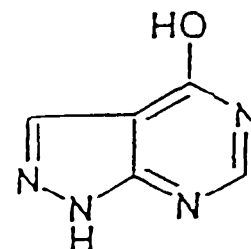
(EXXV)



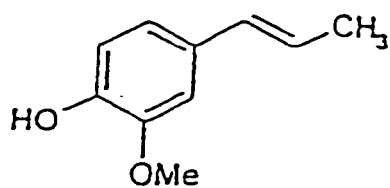
(EXXVI)



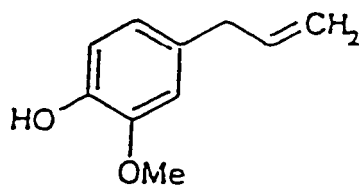
(EXXVII)



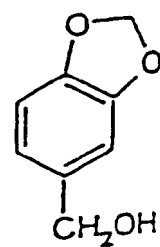
(EXXXI)



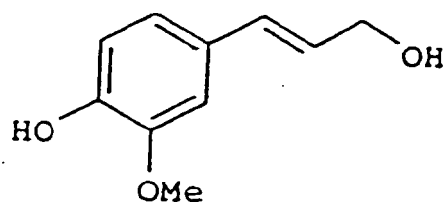
(EXXVIII)



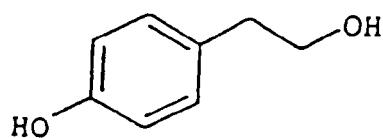
(EXXIX)



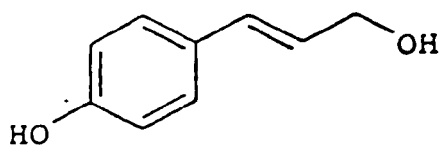
(EXXX)



(EXXXII)

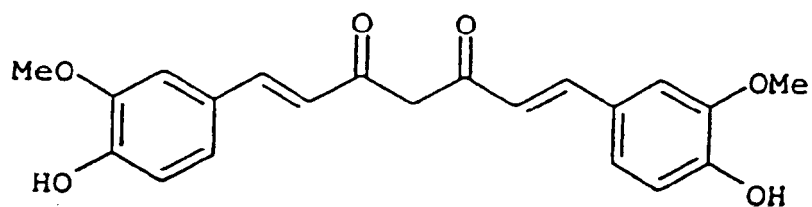


(EXXXIII)

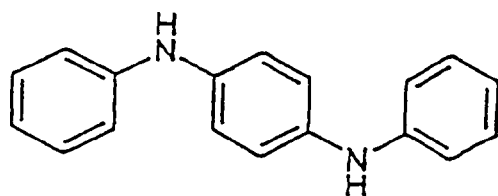


(EXXXIV)

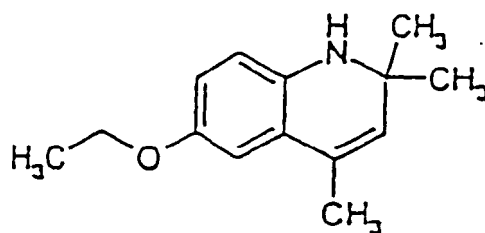
(EXXXIV)



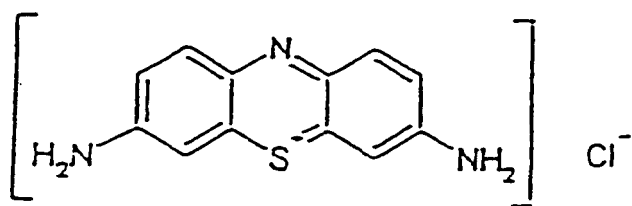
(EXXXV)



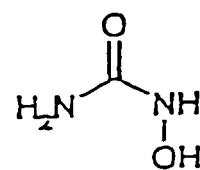
(MI)



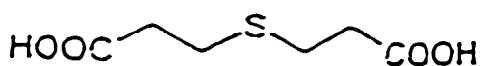
(MII)



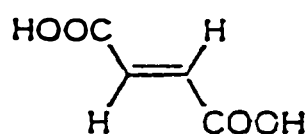
(MIII)



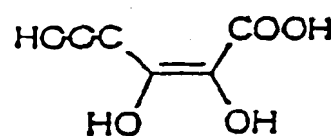
(MIV)



(NI)



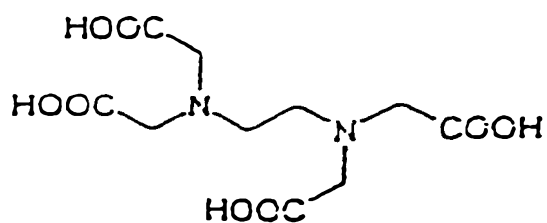
(NII)



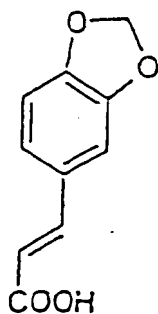
(NIII)



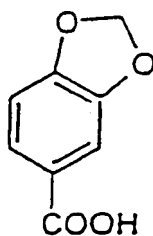
(NIV)



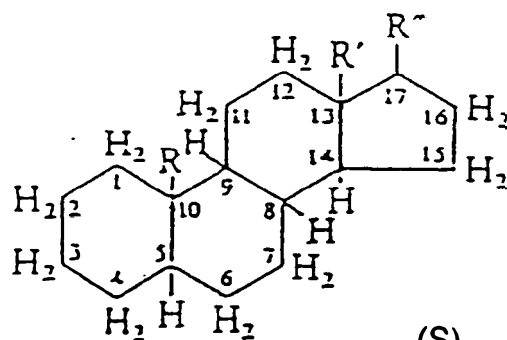
(NV)



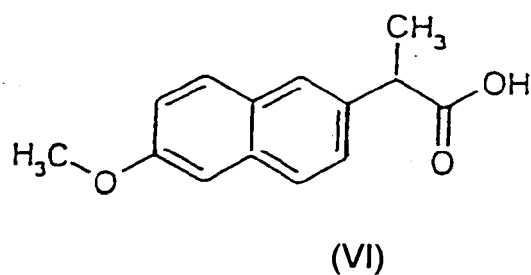
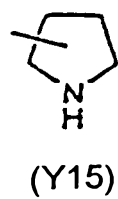
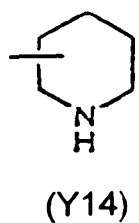
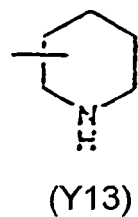
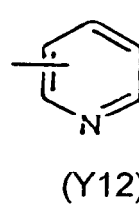
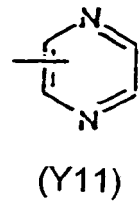
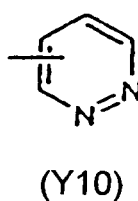
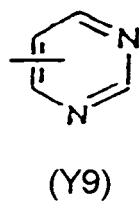
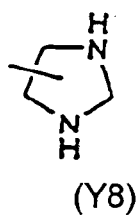
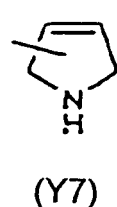
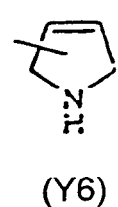
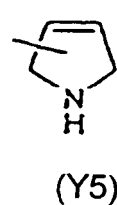
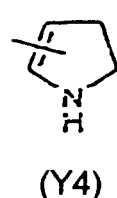
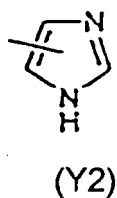
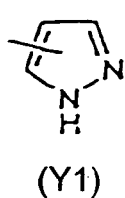
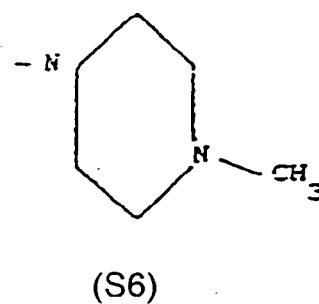
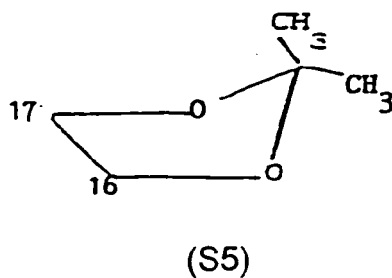
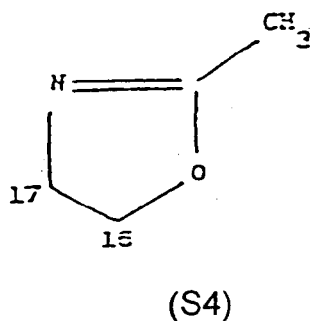
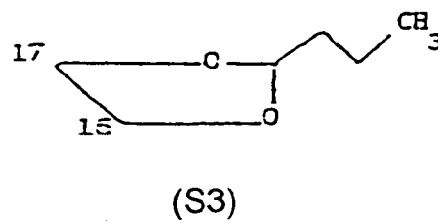
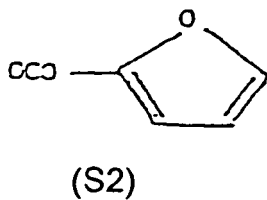
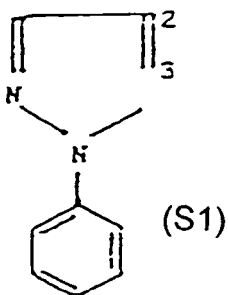
(NVII)

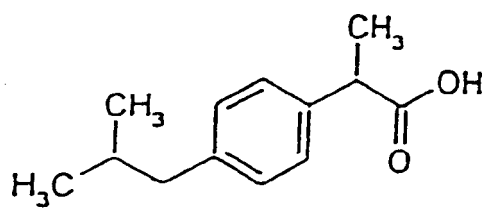


(NVIII)

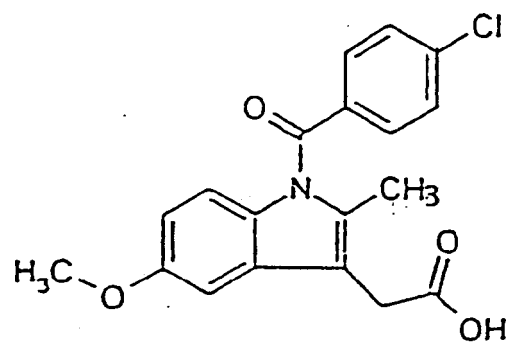


(S)

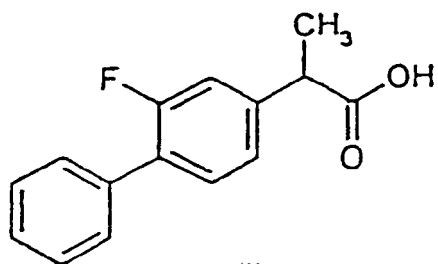




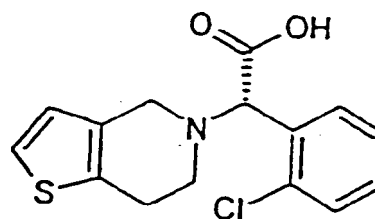
(VII)



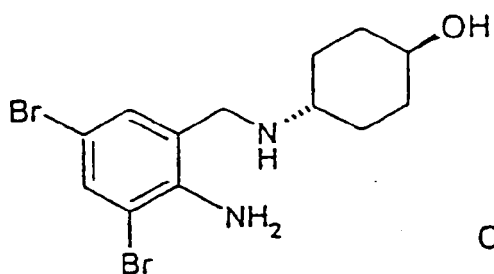
(VIII)



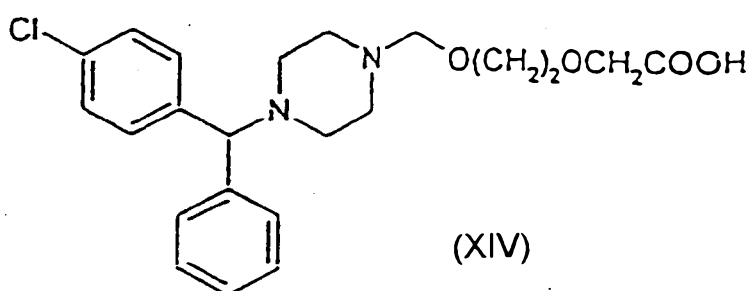
(IX)



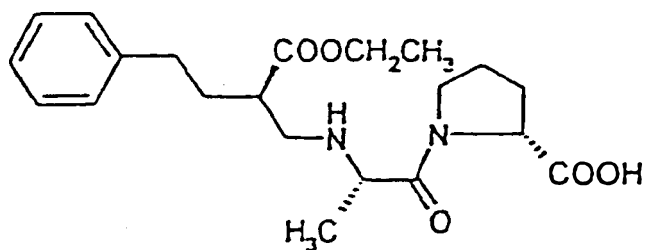
(XI)



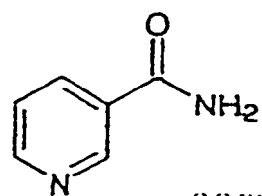
(XII)



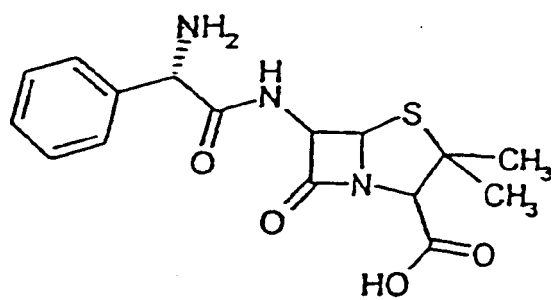
(XIV)



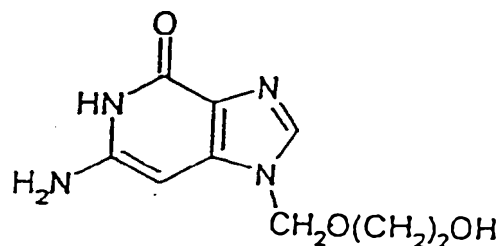
(XV)



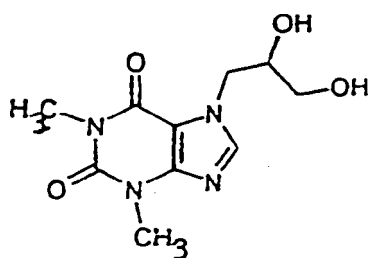
(XXIII)



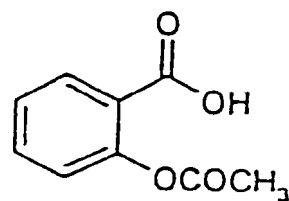
(XVI)



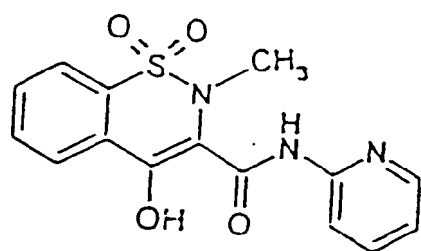
(XVII)



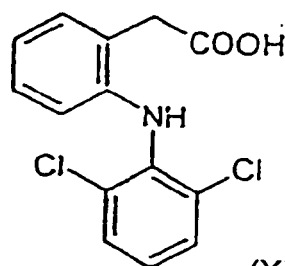
(XXVI)



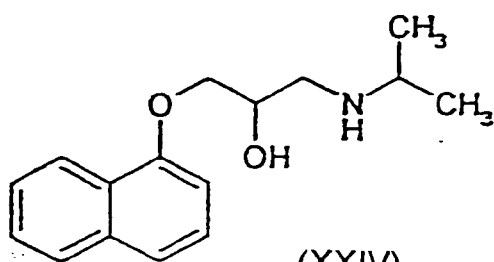
(XXVII)



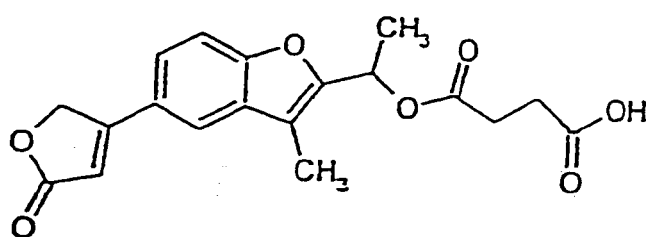
(XXVIII)



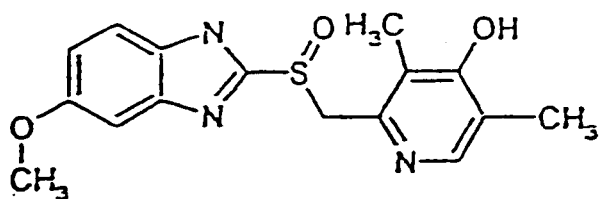
(XXIX)



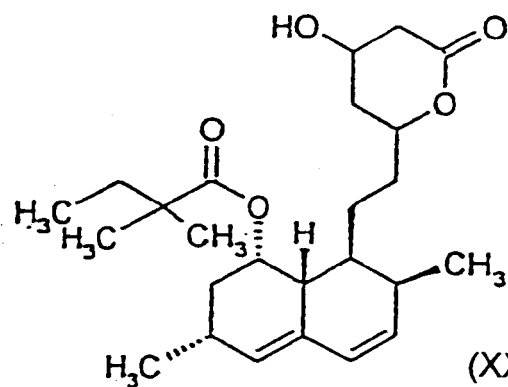
(XXIV)



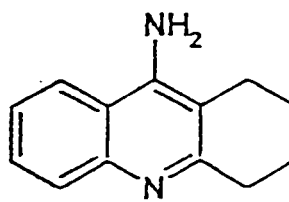
(XXXI)



(XXII)

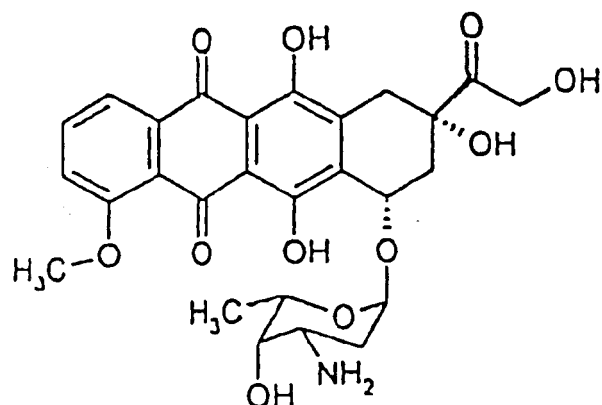


(XXI)

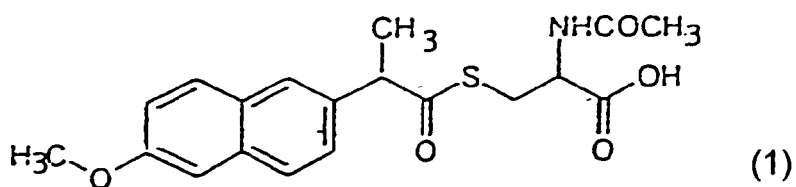


(XXXVI)

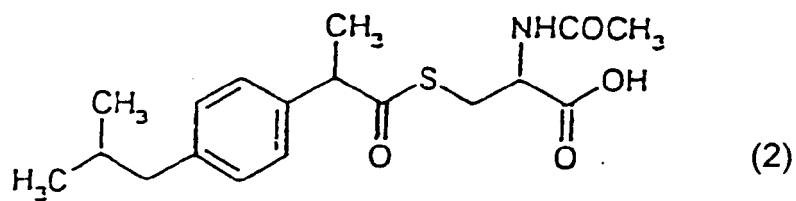
(XXXV)



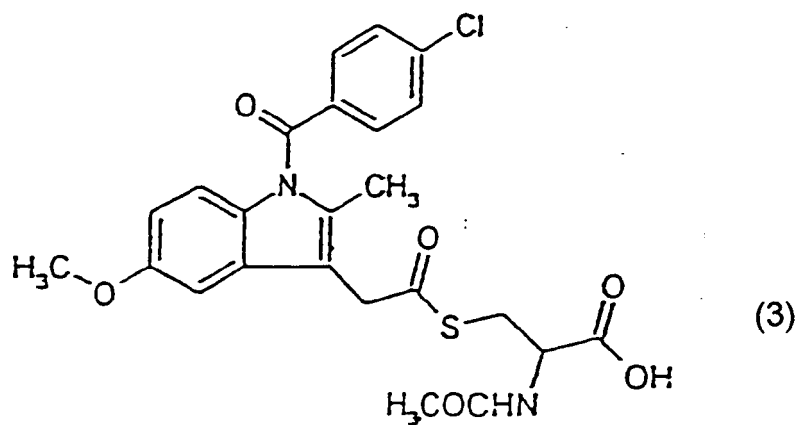
(XXXII)



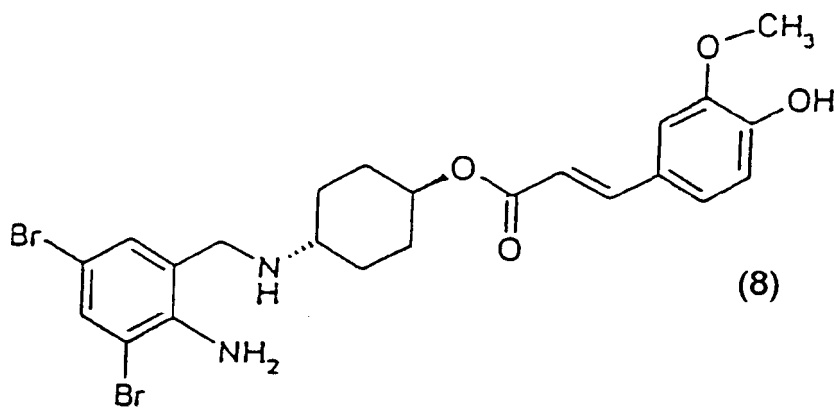
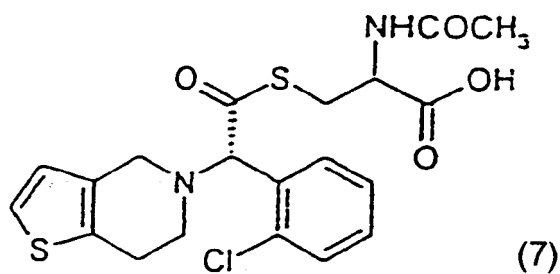
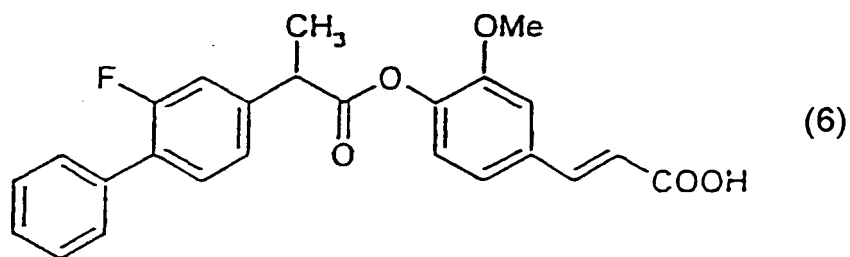
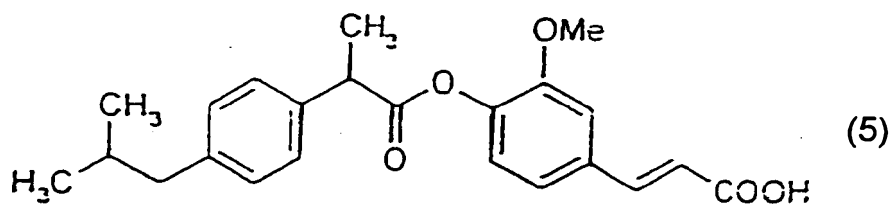
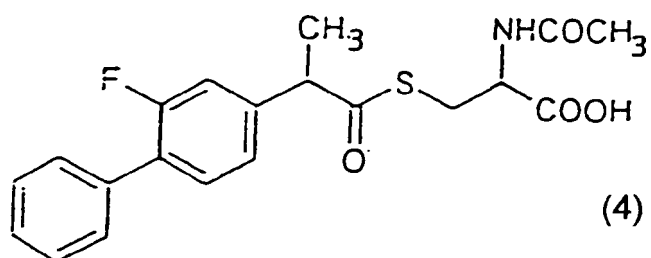
(1)

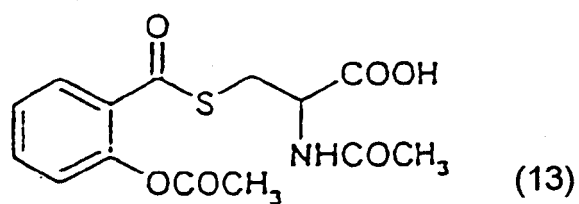
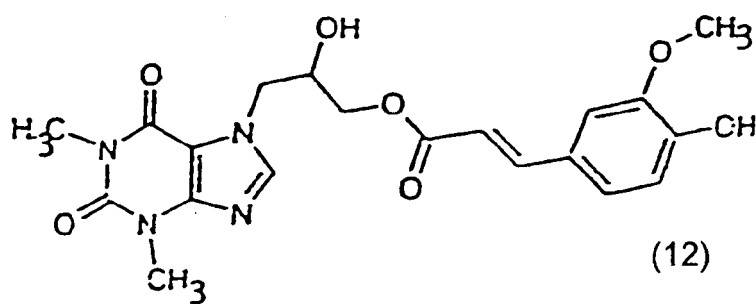
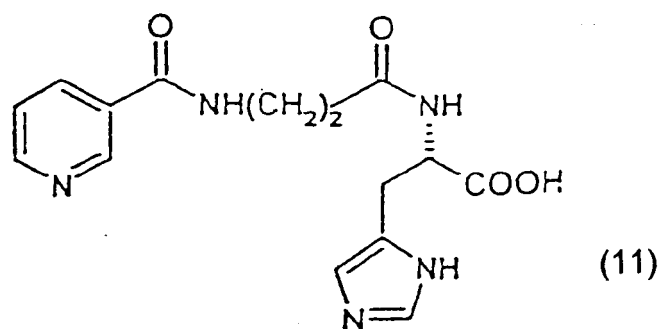
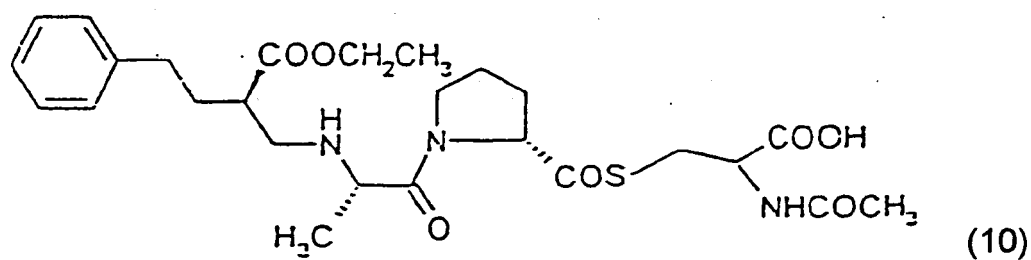
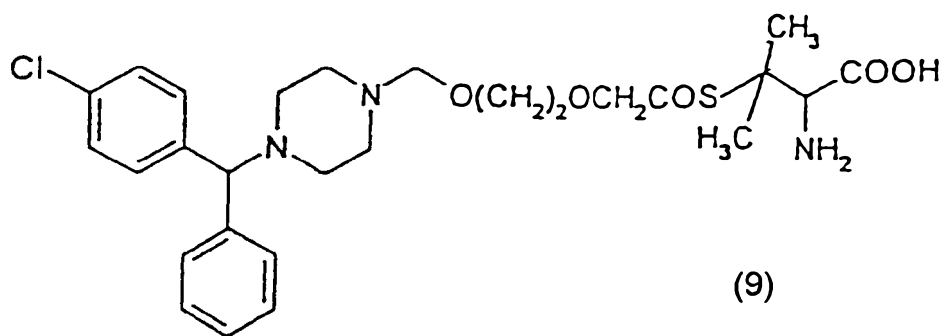


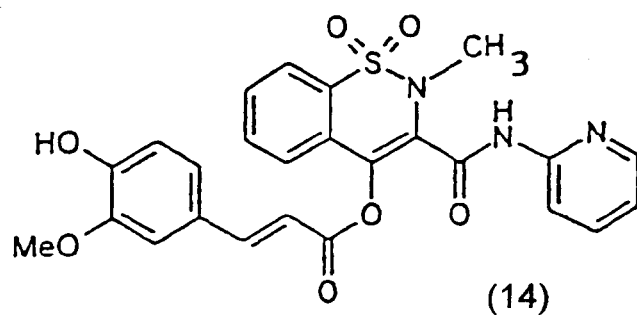
(2)



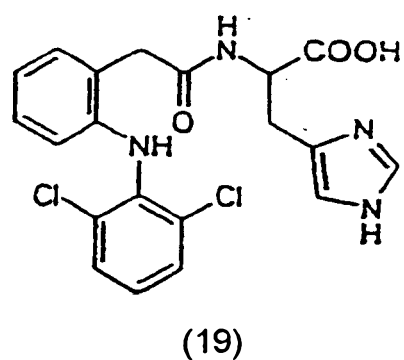
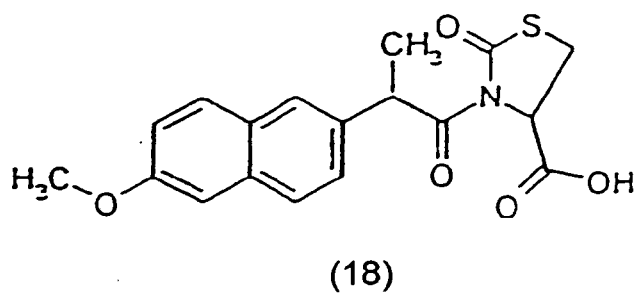
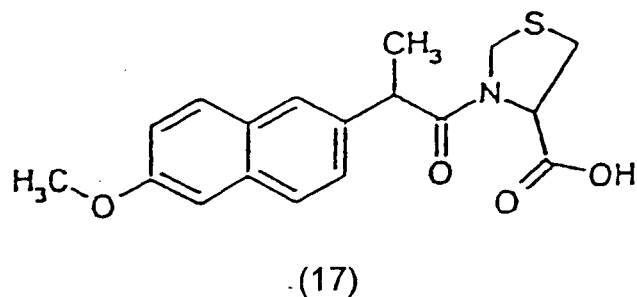
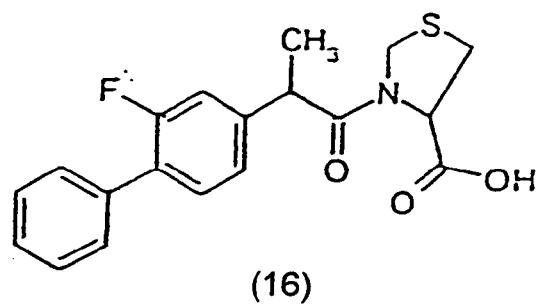
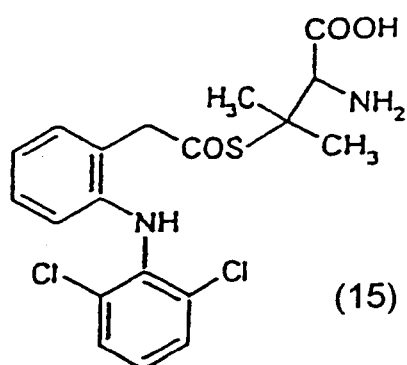
(3)

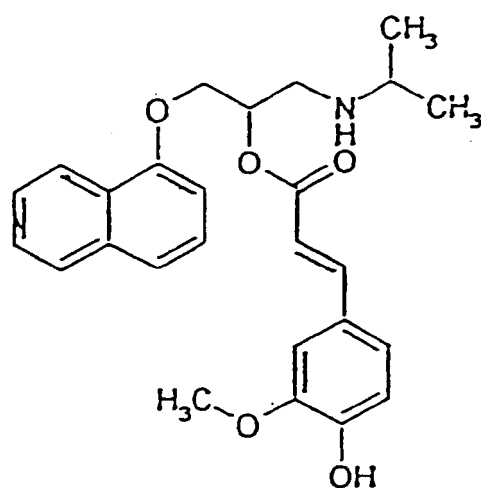






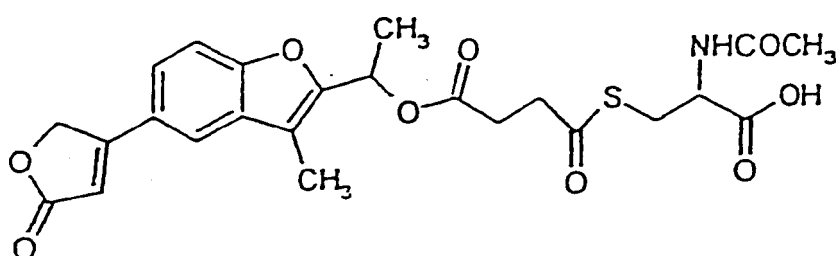
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



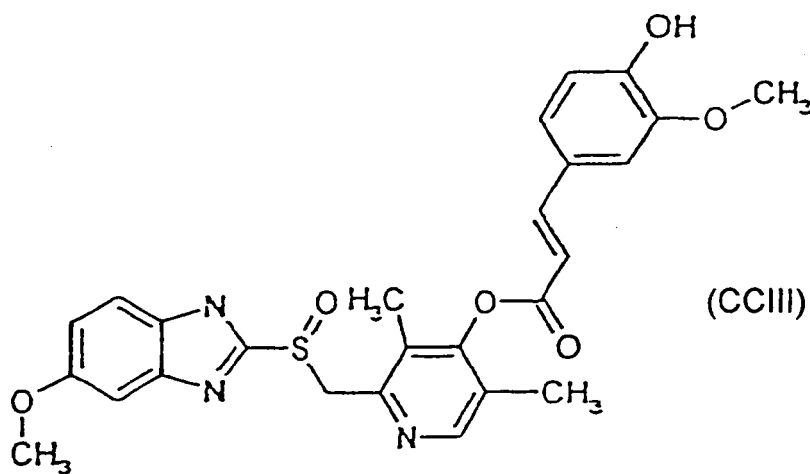


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(CCI)

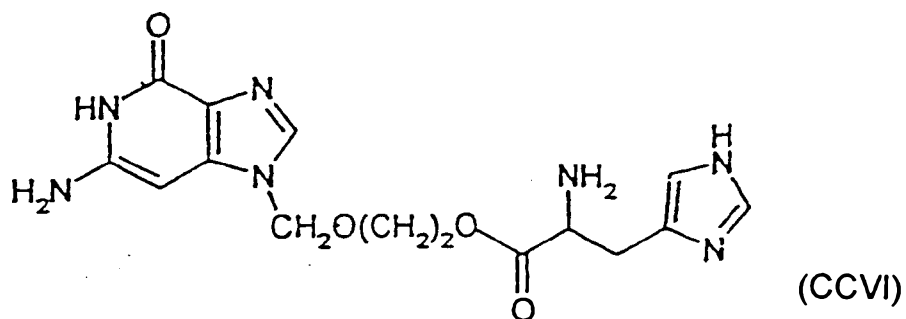
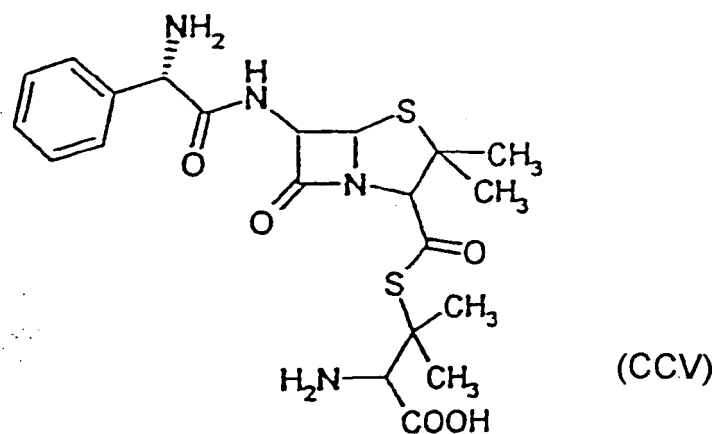
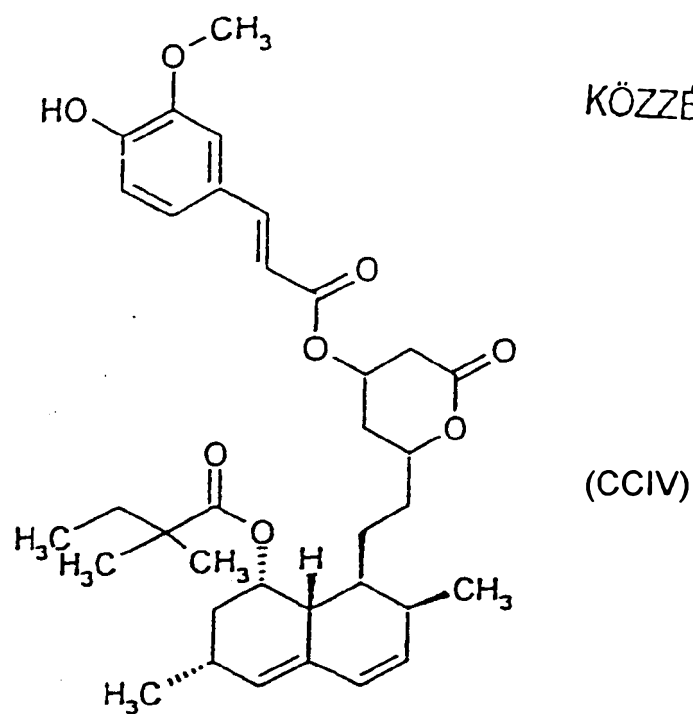


(CCII)



(CCIII)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

