P04 01544

Melanokortin receptor modulátoraiként hasznos vegyületek és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya melanokortin receptor modulátoraiként hasznos vegyületek, amelyek (I) általános képletében

E jelentése E_1, E_2, E_3 vagy E_4 képletű csoport;

G jelentése új oldallánc, amely lehet 2-6 szénatomos alkenil-, A_3-aril-, $-OR_{18}$, heteroaril-, A_1-ciano-, A_2-OR_{17}, A_1-$C(=O)R_{18}$, A_1-CO_2R_{18}, A_1-CO_2R_{18}, A_1-$C(=O)NR_{18}R_{19}$, A_1-$OC(=O)R_{18}$, A_1-$NR_{18}C(=O)R_{19}$, A_1-$OC(=O)NR_{18}R_{19}$, A_1-$NR_{18}CO_2R_{19}$, A_1-$NR_{18}SO_2R_{17}$, A_1-SO_2R_{17}, A_1-$NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ vagy A_1-SR_{18}; vagy ha y értéke 0 vagy ha W jelentése NHR_{22}-től eltérő, akkor G lehet A_1-heterociklusos csoport, ahol

A_1 jelentése vegyértékvonal, 1-6 szénatomos alkilén- vagy 2-6 szénatomos alkeniléncsoport,

A_2 jelentése 1-6 szénatomos alkilén- vagy 2-6 szénatomos alkeniléncsoport, és

A_3 jelentése 2-6 szénatomos alkeniléncsoport;

W jelentése $-NR_{21}R_{22}$, $-OR_{23}$, $-NR_{21}C(=O)R_{24}$, $-NR_{21}CO_2R_{24}$, amidino-, guanidino- vagy heteroaril-, heterociklusos vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport a leírás szerint; és

X és R_1 – R_{24} jelentése a leírásban megadott.

A vegyületek hatásos melanokortin receptor, különösen MC-1R és MC-4R modulátorok. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

Jellemző ábra: (I) áll képlet

Aktaszámunk: 99336-2951 KY/hzs

P04 01544

A2

Melanokortin receptor modulátoraiként hasznos vegyületek és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A melanokortin peptidek, különösen az α-melanocita stimuláló hormon (α-MSH), széles hatásspektrummal rendelkeznek a biológiai funkciók tekintetében, ideértve a táplálkozási viselkedést, pigmentációt és a külső elválasztású funkciót. Az α-MSH biológiai hatását a G protein-kapcsolódású receptorok alcsaládja, azaz a melanokortin receptorok közvetítik. Négy melanokortin receptor létezik: MC-1R, MC-3R, MC-4R és MC-5R (az MC-2R nem az α-MSH receptora, hanem adrenokortikotrop hormon [ACTH] receptor). Ezen receptorok bármelyikének aktiválása a cAMP képződés stimulálását eredményezi.

Az MC-1R-et először a melanocitákban fedezték fel. A természetes előfordulású, inaktív MC-1R változatok állatokban kimutathatóan a pigmentáció megváltozásához, és így világosabb színű bundához vezettek. Ezekből és egyéb tanulmányokból nyilvánvaló, hogy az MC-1R fontos szabályzó szerepet tölt be a melanin termelésben és az állat bunda színének (az emberi bőrszínnek) az alakulásában. Az MC-3R az agyi és perifériás szövetekben expresszálódik, és kiütéses kísérletekkel kimutatták, hogy az MC-3R felelős a táplálkozási viselkedés és a testsúly változásaiért. Az MC-4R elsődlegesen az agyban expresszálódik. Genetikai knock-out kísérletek és az MC-4R állatokban végzett farmakológiai manipulálása azt mutatja, hogy az MC-4R agonizálása súlyvesztést, az antagonizálása pedig súlygyarapodást okoz. Az MC-5R sok perifériás szövetben és az agyban expresszálódik, de expressziója a külső elválasztású mirigyekben a legnagyobb. Ennek a receptornak egereken végzett genetikai knock-out-ja a külső elválasztású mirigy funkciójának megvál-

zott szabályzását eredményezi, ami a víztaszításban és a hőszabályzásban változásokhoz vezet.

A figyelem az MC-3R és MC-4R modulátorok tanulmányozására és a testsúly rendellenességek, pl. elhízás és anorexia kezelésére történő alkalmazásukra összpontosul. Nyilvánvalóvá vált azonban, hogy a melanokortin peptidek a pigmentáció, táplálkozási viselkedés és külső elválasztású működés szabályzásában betöltött szerepükön kívül jelentős fiziológiai hatásokkal is rendelkeznek. Különösen az α-MSH-ról derült ki nemrégiben, hogy jelentős gyulladáscsökkentő hatást vált ki mind az akut, mind a krónikus gyulladásos betegségmodelleken, beleértve a gyulladásos bélbetegséget, vese iszchémia/reperfúziós sérülést és az endotoxin által kiváltott májgyulladást. Ezeknél a modelleknél az α-MSH intraperitoneális vagy intravénás adagolása lényegesen csökkenti a gyulladással közvetített szövetkárosodást, a leukocita beszűrődést, és drámaian csökkenti a citokinek, pl. TNF-α, chemokinek, pl. MCP-1, IL-8 és a gyulladásos mediátorok, pl. i-NOS és ICAM-1 megemelkedett szintjét, közel az alapvonal szinthez. Korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy az α-MSH „anti-citokinként" viselkedik számos akut gyulladásos modellen, antagonizálva a TNF-α, IL-1β és IL-6 gyulladást megelőző hatását.

Nemrégiben végzett tanulmányok kimutatták, hogy az α-MSH gyulladásellenes hatását az MC-1R közvetíti. Az MC-1R olyan sejtekben expresszálódik, amelyek az immunreakció fontos szabályzói: monocita/makrofágok, neutrofilek, endoteliális és „mast" sejtek. Az α-MSH-val végzett stimulálás ezekben a sejtekben a gyulladásos reakció elfojtását eredményezi, beleértve a nitrogén(II)-oxid képződésének gátlását, a társ stimuláló molekulák és adhéziós receptorok csökkent expresszióját, és ami igen fontos, az IL-10 expresszióját, amely citokin jelentős gyulladásgátló

hatású. További tanulmányok kimutatták, hogy az MC-1R szelektív peptidek ugyanolyan hatásosak gyulladáscsökkentő reakció kiváltásában, mint az α-MSH.

Az a mechanizmus, amellyel az MC-1R agonizmusa gyulladásgátló reakciót eredményez, valószínűleg a gyulladást okozó transzkripciós aktivátor, az NF-κB gátlásán keresztül megy végbe. Az NF-κB a gyulladást okozó kaszkád sarkalatos komponense, és aktiválása a gyulladásos betegségek kiváltásának központi eseménye. Tipikus gyulladásos reakcióként az NF-κB aktiválódik egy gyulladásos ingerre adott válaszként, és ha aktiválódott, akkor gyulladást okozó gének tömegének expresszióját váltja ki. Az MC-1R aktiválása és a cAMP ezt követő képződése és/vagy a nitrogén(II)-oxid csökkent termelése gátolja az NF-κB aktiválódását. Így az α-MSH gyulladáscsökkentő hatást vált ki az MC-1R stimulálásával a gyulladásos reakcióban résztvevő sejteken, és a gyulladást okozó transzkripciós faktor, az NF-κB aktiválódásának ezt követő gátlásával. Ezen túlmenően az α-MSH gyulladásgátló hatását részben az MC-3R és/vagy MC-5R agonizmusa közvetítheti.

A jelen találmány tárgya melanokortin receptorok modulátoraiként hasznos vegyületek, ideértve az MC-1R és/vagy MC-4R szelektív modulátorait. A melanokortin receptor modulátorok, különösen az MC-1R és MC-4R modulátorok leírása megtalálható a 60/273,206 és 60/273,291 számú USA szabadalmi bejelentések elsőbbségét igénylő, ugyanezen feltalálók és bejelentő által 2001. március 2-án benyújtott nemzetközi szabadalmi bejelentésben, melynek címe: „Melanokortin receptorok modulátoraiként hasznos vegyületek és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények".

A jelen találmány tárgya egy vagy több melanokortin receptor modulátoraiként hasznos (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sói, hidrátjai vagy prodrugjai – ahol

X jelentése nitrogénatom vagy CH;

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2-vel vagy R_3-mal együtt monociklusos vagy biciklusos aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

R_2 jelentése hidrogénatom, aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport; vagy adott esetben egy-három hidroxi-, alkoxicsoporttal, halogénatommal, ciano-, trifluormetil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, aril-, cikloalkil-, heteroaril- és/vagy heterociklusos csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport; vagy R_1 R_2-vel vagy R_3-mal együtt monociklusos vagy biciklusos aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2-vel együtt monociklusos vagy biciklusos aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

E jelentése (E_1), (E_2), (E_3) vagy (E_4) általános képletű csoport;

G jelentése 2-6 szénatomos alkenil-, A_3-aril-, $-OR_{18}$, heteroaril-, A_1-ciano-, A_2-OR_{17}, A_1-$C(=O)R_{18}$, A_1-CO_2R_{18}, $-C(=O)NR_{18}R_{19}$, A_1-$OC(=O)R_{18}$, A_1-$NR_{18}C(=O)R_{19}$, A_1-$OC(=O)NR_{18}R_{19}$, A_1-$NR_{18}CO_2R_{19}$, A_1-$NR_{18}SO_2R_{17}$, A_1-SO_2R_{17}, A_1-$NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ vagy A_1-SR_{18} képletű csoport; vagy ha y értéke 0 vagy ha W jelentése NHR_{22} csoporttól eltérő, akkor G lehet A_1-heterociklusos csoport, ahol A_1 jelentése vegyértékvonal, 1-6 szénatomos alkilén- vagy 2-6 szénatomos alkeniléncsoport (egyenes vagy elágazó láncúak), A_2 jelentése 1-6 szénatomos alkilén- vagy 2-6 szénatomos alkeniléncsoport, és A_3 jelentése 2-6 szénatomos alkeniléncsoport;

W jelentése $-NR_{21}R_{22}$, $-OR_{23}$, $-NR_{21}C(=O)R_{24}$, $-NR_{21}CO_2R_{24}$, amidino-, guanidino- vagy adott esetben szubsztituált heterociklusos, heteroaril- vagy cikloalkilcsoport, amely lehet azepinil-, azetidinil-, imidazolil-, imidazolidinil-, pirazolil-, piridil-, pirazinil-, piridazinil-, 1,2-dihidropiridazinil-, piranil-, tetrahidropiranil-, piperazinil-, homopiperazinil-, pirrolil-, pirrolidinil-, piperidinil-, tiazolil-, tetrahidrotiazolil-, tienil-, furil-, tetrahidrofuril-, morfolinil-, izokinolinil-, tetrahidroizokinolinil-, tetrazolil-, oxazolil-, tetrahidrooxazolil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol a heteroaril-, heterociklusos vagy cikloalkilcsoportok ezenkívül kondenzált, adott esetben szubsztituált, 5-7-tagú heterociklusos, heteroaril- vagy karbociklusos gyűrűt is tartalmazhatnak;

R_4 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkilcsoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi- vagy ketocsoport;

R_5, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_{6a}, R_{6b}, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterociklusos-, aril-, heteroaril-, $-OR_{25}$, $-NR_{25}R_{26}$, $-SR_{25}$, $-S(O)_pR_{26}$, $-C(=O)R_{25}$, $-OC(=O)R_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-C(=O)NR_{25}R_{26}$, $-NR_{25}C(=O)R_{26}$, $-OC(=O)NR_{25}R_{26}$, $-NR_{25}CO_2R_{26}$, $-NR_{27}C(=O)NR_{25}R_{26}$ vagy $-NR_{25}SO_2R_{26}$ képletű csoport; vagy R_{5a} és R_{5b}, R_{6a} és R_{6b}, vagy R_8 és R_9 együtt ketocsoportot (=O) vagy monociklusos vagy biciklusos cikloalkil- vagy heterociklusos csoportot képez, amelyek az E gyűrűhöz spiro-módon kapcsolódnak, vagy R_{5a} és/vagy R_{5b} együtt R_8-cal és/vagy R_9-cel, vagy R_{6a} és/vagy R_{6b} együtt R_8-cal és/vagy R_9-cel kondenzált karbociklusos, heterociklusos vagy heteroaril-gyűrűt képez; azzal a megkötéssel, hogy ha G jelentése $-OR_{17}$, $-CO_2R_{18}$ vagy $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos

alkilcsoport, akkor R_{5a}, R_{5b}, R_{6a} és R_{6b} jelentése hidrogénatom;

R_{10} jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport;

R_{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R_{12} jelentése adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- vagy cikloalkilcsoport;

R_{13}, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, amino-, alkil-amino-, hidroxil-, alkoxi-, aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, vagy R_{13} és R_{14}, vagy R_{15} és R_{16}, ha ugyanahhoz a szénatomhoz kapcsolódik, együtt spiro-cikloalkil-gyűrűt képez;

R_{17} jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heterociklusos vagy heteroarilcsoport;

R_{18}, R_{19} és R_{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkenil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos vagy $C(=O)R_{28}$ képletű csoport; vagy ha G jelentése $NH(C=O)R_{19}$, akkor R_{19} egy W-hez kapcsolódó vegyértékvonalként heterociklusos gyűrűt képez; azzal a kikötéssel, hogy ha y értéke legalább 1, W jelentése imidazolil-, indolil-, $-NR_{21}R_{22}$ vagy $-OR_{23}$ képletű csoport és G jelentése $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, akkor R_{19} nem lehet $-NR_{29}R_{31}$ szubsztituenssel rendelkező 1 szénatomos alkilcsoport;

R_{21} és R_{22} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{23} és R_{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklusos vagy cikloalkilcsoport;

R_{25}, R_{26} és R_{27} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, hetero-

ciklusos vagy heteroarilcsoport; vagy R_{25} és R_{26} együtt heterociklusos vagy heteroarilcsoportot képez, azzal a megkötéssel, hogy R_{26} nem lehet hidrogénatom, ha szulfonil-csoporthoz kapcsolódik, mint az $-S(O)_pR_{26}$ vagy $-NR_{25}SO_2R_{26}$ képletű csoportoknál;

R_{28} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{29} és R_{31} jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, hidroxi-alkil-, fenil-alkil- vagy alkoxi-karbonil-alkil-csoport, vagy R_{29} és R_{31} együtt heterociklusos gyűrűt képez;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

p értéke 1, 2 vagy 3;

r és s értéke 0 vagy 1;

x értéke 0, 1 vagy 2;

y értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

z értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány további tárgya egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények. Kiterjed a találmány a vegyületek alkalmazására gyógyszer előállítására, amellyel melanokortin receptorral összefüggő állapotok kezelhetők, valamint a melanokortin receptorok, különösen az MC-1R és MC-4R agonizálási vagy antagonizálási módszereire. A találmány kiterjed általánosságban az MC-1R kis molekulájú inhibitoraira, és olyan gyógyszer előállítására, amellyel a találmány szerint kis molekula alkalmazásával végzett MC-1R gátlásra reagáló betegségek kezelhetők.

A leírásban használt kifejezések definíciói a következők. Egy csoportra vagy fogalomra megadott definíció a teljes leírásra érvényes, önállóan vagy egy másik csoport részeként, ellenkező megjegyzés hiányában.

Az „alkil" kifejezés jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-12, előnyösen 1-8 szénatomos szénhidrogén-csoport. Legelőnyö-

sebbek a rövid szénláncú alkilcsoportok, azaz az 1-4 szénatomos alkilcsoportok. Az alkil- vagy egyéb csoportnál megadott számok a csoportban levő szénatomok számára utalnak.

A „szubsztituált alkil" kifejezés jelentése a fenti alkilcsoport, amely egy, kettő vagy három szubsztituensként halogénatommal, amino-, ciano-, keto (=O), $-OR_a$, $-SR_a$, NR_aR_b, $-(C=O)R_a$, $-CO_2R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $NR_aCO_2R_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_cC(=O)NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_d$, SO_2R_d, SO_3R_d, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoporttal lehet szubsztituálva, ahol R_a, R_b és R_c jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklusos, cikloalkil-csoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely halogénatommal, hidroxil-, metoxi-, nitro-, amino-, ciano-, $-(C=O)H$, $-CO_2H$, $-(C=O)$alkil-, $-CO_2$-alkil-, -NH(alkil)-, -NH(cikloalkil)-, $-N(alkil)_2$-, karboxil-, acil-, $-C(=O)H$, $-C(=O)$fenil-, $-CO_2$-alkil-, cikloalkil-, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)$NH(alkil)-, $-(C=O)$NH(cikloalkil)-, $-(C=O)N(alkil)_2$-, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}$NH(alkil)-, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N(alkil)_2$-, $-NH-CH_2$-karboxi-, $-NH-CH_2-CO_2$-alkil-, fenil-, benzil-, fenil-etil- vagy fenoxicsoporttal szubsztituált. Az R_d csoport ugyanaz lehet, mint R_a, R_b és R_c, kivéve a hidrogénatomot. Egy másik változat szerint az R_a és R_b csoportok együtt heterociklusos vagy heteroaril-gyűrűt képezhetnek. Ha egy szubsztituált alkilcsoportot aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoporttal helyettesítünk, az ilyen gyűrűk jelentése az alábbiakban definiált, így az alább megadott 1-3 szubsztituenst tartalmazhatják.

Ha az „alkil" kifejezést egy specifikusan megnevezett csoportot követő toldalékként használjuk, pl. aril-alkil-, heteroaril-alkil-csoport, akkor a kifejezés nagyobb pontossággal meghatároz legalább egy szubsztituenst, amelyet a szubsztituált alkil tartalmazhat. Így például az aril-alkil kifejezés alkilcsoporton keresztül kapcsolódó arilcsoportra utal, más szóval 1-12 szénato-

mos szubsztituált alkilcsoportra, amelynek legalább egy szubsztituense aril-, pl. benzil- vagy bifenilcsoport. A „rövid szénláncú aril-alkil" jelentése 1-4 szénatomos szubsztituált alkilcsoport, amely legalább egy aril szubsztituenst tartalmaz.

Az „alkenil" kifejezés jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 2-12 szénatomos szénhidrogén-csoport, amely legalább egy kettős kötést tartalmaz. Előnyös a 2-6 szénatomot és egy kettős kötést tartalmazó alkenilcsoport.

Az „alkinil" kifejezés jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 2-12 szénatomos szénhidrogén-csoport, amely legalább egy hármas kötést tartalmaz. Előnyös a 2-6 szénatomot és egy hármas kötést tartalmazó alkinilcsoport. Egy szubsztituált alkenil- vagy alkinilcsoport az alkilcsoportnál megadott 1, 2 vagy 3 szubsztituenst tartalmaz.

Az „alkilén" kifejezés jelentése kétértékű, egyenes vagy elágazó láncú, 1-12, előnyösen 1-8 szénatomos szénhidrogéncsoport, pl. $\{-CH_2-\}_n$, ahol n értéke 1-12, előnyösen 1-8. Előnyösek a rövid szénláncú alkiléncsoportok, azaz az 1-4 szénatomos alkiléncsoportok. Az „alkenilén" és „alkinilén" kifejezés kétértékű alkenil- és alkinilcsoportokat jelent. A szubsztituált alkilén-, alkenilén- és alkiniléncsoportok a szubsztituált alkilcsoportnál megadott szubsztituenseket tartalmazhatják.

Az „alkoxi" kifejezés jelentése OR_e csoport, ahol R_e jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, alkinil-, szubsztituált alkinil-, heterociklusos vagy cikloalkilcsoport. Így az alkoxi- lehet metoxi-, fenoxi- vagy benzil-oxicsoport stb. Az „aril-oxi" jelentése (O)aril- vagy O(heteroaril)-csoport, ahol az aril- és heteroaril-csoport jelentése az alábbi.

Az „alkil-tio" jelentése a fenti alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, amely egy vagy több kén (-S-)-atomon keresztül kapcsolódik, pl. –S(alkil)- vagy –S(alkil-R_a)-csoport.

Az „alkil-amino" jelentése a fenti alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, amely egy vagy több nitrogén- (-NR_g-)-csoporton keresztül kapcsolódik, ahol R_g jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil- vagy cikloalkilcsoport.

Az „acil" kifejezés jelentése a fenti adott esetben szubsztituált alkilcsoport, amely egy vagy több karbonilcsoporton {-C(=O)-} keresztül kapcsolódik. Ha az acil kifejezést másik csoporttal összefüggésben használjuk, pl. acil-amino-csoport, akkor ez a második csoporthoz kapcsolódó karbonilcsoportot {-C(=O)} jelenti. Így az acil-amino-csoport jelentése $-C(=O)NH_2$, a szubsztituált acil-amino-csoport jelentése –C(=O)NRR, az acil-aril-csoport jelentése pedig –C(=O)(aril)- vagy –C(=O)(naftil)-csoport.

Az „amino-acil" jelentése $-N_fR_gC(=O)R_g$ csoport, ahol R_g jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport, és R_f jelentése az alkil-amino-csoportnál megadott.

A „halo" kifejezés klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot jelent.

A „karboxi" kifejezés, ha egymagában használjuk, CO_2H csoportra utal. A karboxi-alkil-csoport jelentése CO_2R, ahol R jelentése adott esetben szubsztituált alkilcsoport.

A „szulfonil" kifejezés jelentése szulfoxidcsoport (azaz $-S(O)_{1-2}$-), amely szerves csoporthoz, pl. a fent definiált alkil-, alkenil-, alkinil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált alkenil- vagy szubsztituált alkinilcsoporthoz kapcsolódik. A szerves csoport, amelyhez a szulfoxidcsoport kapcsolódik, lehet egyértékű, pl. $-SO_2$-alkil- vagy kétértékű, pl. SO_2-alkilén-csoport stb.

Az „amidino" kifejezés jelentése $-NR_hC(=NR_i)R_j$, és a „guanidino" kifejezés jelentése $-NR_hC(=NR_i)NHR_j$ csoport, ahol mind az amidino-, mind a guanidinocsoport esetében R_h, R_i és R_j lehet hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport, vagy R_h, R_i és R_j közül bármelyik kettő együtt heterociklusos vagy heteroaril-gyűrűt képezhet a másik R_h, R_i vagy R_j csoport-

tal, amely lehet hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport.

A „cikloalkil" kifejezés jelentése adott esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos, 3-9 szénatomos szénhidrogéncsoport, amely teljesen telített vagy részben telített, és kondenzált arilgyűrűt, pl. indánt tartalmaz. A cikloalkilcsoport szubsztituálva lehet egy vagy több, azaz 1-3 alkil-, szubsztituált alkil-, amino-alkil-csoporttal, halogénatommal, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-amino-, szulfonil-, $-SO_2$(aril)-, $-CO_2H$, $-CO_2$-alkil-, -C(=O)H, keto-, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}-NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$(alkil)-, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N(alkil)_2$-, acil-, aril-, heterociklusos, heteroaril- vagy egy másik, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal. A „cikloalkilén" kifejezés olyan cikloalkilcsoportra utal, amely két másik csoporttal kötést képez, azaz egy cikloalkiléncsoport olyan cikloalkilcsoport, amely legalább két másik csoporthoz kapcsolódik. A cikloalkil kifejezés magában foglalja azokat a telített vagy részben telítetlen karbociklusos gyűrűket, amelyek 3-4 szénatomból álló szén-szén hidat vagy egy kapcsolódó benzolgyűrűt tartalmaznak.

Az „aril" kifejezés jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-csoport, előnyösen fenilcsoport. Az aril 0, 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel, mégpedig adott esetben szubsztituált alkil-, alkoxi-, alkil-tio-csoporttal, halogénatommal, hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, szulfonil-, $-SO_2$(aril)-, -NH(alkil)-, -NH(cikloalkil)-, $-N(alkil)_2$-, karboxil-, acil-, -C(=O)H, -C(=O)fenil-, $-CO_2$-alkil-, cikloalkil-, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alkil)-, -(C=O)NH(cikloalkil)-, $-C(=O)N(alkil)_2$-, $-NH-CH_2$-karboxi-, $-NH-CH_2-CO_2$-alkil-, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}-NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}-NH$(alkil)-, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}-N(alkil)_2$-, fenil-, benzil-, fenil-etil-, fenoxi-, fenil-tio-, heterociklusos, heteroaril- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal lehet helyettesítve. Az

„arilén" kifejezés jelentése a fenti arilcsoport, amely legalább két másik csoporthoz kapcsolódik.

A „karbociklusos" kifejezés jelentése olyan ciklusos csoport, amelyben az összes gyűrűatom szénatom, beleértve a fent definiált, adott esetben szubsztituált cikloalkil- és arilcsoportot is.

A „heterociklusos" kifejezés jelentése adott esetben szubsztituált, nem aromás, 3-7-tagú monociklusos csoport, 7-11-tagú biciklusos csoport és 10-15-tagú triciklusos csoport, amelyek legalább a gyűrűk egyikében legalább egy heteroatomot, mégpedig oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaznak. A heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport minden gyűrűje tartalmazhat egy vagy két oxigén- vagy kénatomot és/vagy 1-4 nitrogénatomot, feltéve, hogy a heteroatomok össz-száma minden gyűrűben legfeljebb 4, feltéve továbbá, hogy a gyűrű legalább egy szénatomot tartalmaz. A biciklusos és triciklusos csoportokat kiegészítő kondenzált gyűrűk csak szénatomokat tartalmazhatnak, és lehetnek telítettek, részben telítettek vagy telítetlenek. A nitrogén- és kénatomok adott esetben oxidálva lehetnek, a nitrogénatomok pedig adott esetben kvaternerizáltak. A heterociklusos csoport bármelyik elérhető nitrogén- vagy szénatomhoz kapcsolódhat. A heterociklusos gyűrű tartalmazhat 1, 2 vagy 3 szubsztituenst, mégpedig halogénatomot, amino-, ciano-, alkil-, szubsztituált alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, szulfonil-, $-SO_2$(aril)-, -NH(alkil)-, -NH(cikloalkil)-, $-N(alkil)_2$-, alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, nitro-, fenil-, benzil-, fenil-etil-, fenoxi-, fenil-tio-, karboxil-, $-CO_2$-alkil-, cikloalkil-, -C(=O)H, acil-, $-(C=O)NH_2$, -(C=O)NH(alkil)-, -(C=O)NH(cikloalkil)-, $-(C=O)N(alkil)_2$-, $-NH-CH_2$-karboxi-, $-NH-CH_2-CO_2$-alkil-, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}$NH(alkil)-, $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N(alkil)_2$-, heterociklusos-, heteroaril-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkilgyűrű, keto-, =N-OH, =N-O-rövid szénláncú alkilcsoport vagy 5- vagy 6-tagú ketál, azaz 1,3-dioxolán- vagy 1,3-dioxán. A heteroatom tartal-

mazhat egy kén heteroatomot, amely egy vagy több oxigénatommal (=O) szubsztituált, mint pl. a 

képletben. A „heterociklén" kifejezés jelentése a fenti heterociklusos csoport, amely két másik csoporthoz kapcsolódik.

A monociklusos csoportra példaképpen az alábbiakat említjük: azetidinil-, pirrolidinil-, oxetanil-, imidazolinil-, oxazolidinil-, izoxazolinil-, tiazolidinil-, izotiazolidinil-, tetrahidrofuranil-, piperidinil-, piperazinil-, 2-oxo-piperazinil-, 2-oxo-piperidinil-, 2-oxo-pirrolidinil-, 2-oxo-azepinil-, azepinil-, 4-piperidonil-, tetrahidropiranil-, morfolinil-, tiamorfolinil-, tiamorfolinil-szulfoxid-, tiamorfolinil-szulfon-, 1,3-dioxolán- vagy tetrahidro-1,1-dioxo-tienil-csoport stb. A biciklusos heterociklus lehet pl. kvinuklidinilcsoport.

A „heteroaril" kifejezés jelentése adott esetben szubsztituált, aromás, 5- vagy 6-tagú monociklusos csoport, 9- vagy 10-tagú biciklusos csoport és 11-14-tagú triciklusos csoport, amelyek legalább a gyűrűk egyikében legalább egy heteroatomot, mégpedig oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaznak. A heteroarilcsoport heteroatomot tartalmazó összes gyűrűje tartalmazhat egy vagy két oxigén- vagy kénatomot és/vagy 1-4 nitrogénatomot, feltéve, hogy minden gyűrűben a heteroatomok összszáma legfeljebb négy, és minden gyűrű legalább egy szénatomot tartalmaz. A biciklusos és triciklusos csoportokat kiegészítő kondenzált gyűrű csak szénatomot tartalmazhatnak, és lehetnek telítettek, részben telítettek vagy telítetlenek. A nitrogén- és kénatomot adott esetben oxidálva vannak, és a nitrogénatomok adott esetben kvaternerizáltak. A biciklusos vagy triciklusos heteroarilcsoportokban lennie kell legalább egy teljesen aromás gyűrűnek, de a másik kondenzált gyűrű vagy gyűrűk lehetnek aromásak vagy nem aromásak. A heteroarilcsoport a gyűrű bármelyik elérhető nitrogén- vagy szénatomjához kapcsolódhat. A

heteroaril-gyűrűrendszer 1, 2 vagy 3 szubsztituenst, mégpedig halogénatomot, amino-, ciano-, alkil-, szubsztituált alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, szulfonil-, -SO_2(aril)-, -NH(alkil)-, -NH(cikloalkil)-, -N(alkil)$_2$-, alkoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, nitro-, fenil-, benzil-, fenil-etil-, fenoxi-, fenil-tio-, karboxil-, CO_2-alkil-, cikloalkil-, -C(=O)H, acil-, -(C=O)NH_2, -(C=O)NH(alkil)-, -(C=O)NH(cikloalkil)-, -(C=O)N(alkil)$_2$-, -NH-CH_2-karboxi-, -NH-CH_2-CO_2-alkil-, -C(=O)-$(CH_2)_{1-2}NH_2$, -C(=O)-$(CH_2)_{1-2}$NH(alkil)-, -C(=O)-$(CH_2)_{1-2}$N(alkil)$_2$-, heterociklusos, heteroarilcsoportot vagy 3-7 szénatomos cikloalkilgyűrűt tartalmazhat. A heterociklusos csoport tartalmazhat egy kén heteroatomot, amely egy vagy több oxigénatommal (=O) van helyettesítve, pl. a



képletben. A „heteroarilén" kifejezés jelentése a fenti heteroarilcsoport, amely legalább két másik csoporthoz kapcsolódik.

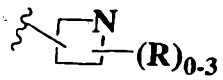
A monociklusos heteroarilcsoport lehet pl. pirrolil-, pirazolil-, pirazolinil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, izotiazolil-, furanil-, tienil-, oxadiazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, triazinilcsoport stb.

A biciklusos heteroarilcsoport lehet pl. indolil-, benzotiazolil-, benzodioxolil-, benzoxazolil-, benzotienil-, kinolinil-, tetrahidro-izokinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, benzopiranil-, indolizinil-, benzofuranil-, kromonil-, kumarinil-, benzopiranil-, cinnolinil-, kinoxalinil-, indazolil-, pirrolopiridil-, furopiridinil-, dihidroizoindolil-, tetrahidrokinolinilcsoport stb.

A triciklusos heteroarilcsoport lehet pl. karbazolil-, benzidolil-, fenantrollinil-, akridinil-, fenantridinil-, xantenilcsoport stb.

Ha egy külön megnevezett, szubsztituált heterociklusos vagy heteroarilcsoportot említünk, pl. szubsztituált azepinil-, szubsztituált homopiperazinil-, szubsztituált imidazolil-,

szubsztituált piperazinilcsoportot stb., akkor a megnevezett gyűrű tartalmazhat egy vagy több, előnyösen egy-három szubsztituenst, mégpedig halogénatomot, amino-, ciano-, nitro-, alkil-, szubsztituált alkil-, pl. trifluor-metil-, -NH(alkil)-, -NH(cikloalkil)-, -N(alkil)$_2$-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-tio-, karboxil-, -CO$_2$-alkil-, -C(=O)H, acil-, -C(=O)NH$_2$, -(C=O)NH(alkil)-, -C(=O)NH(cikloalkil)-, -(C=O)N(alkil)$_2$-, -NH-CH$_2$-karboxi-, -NH-CH$_2$-CO$_2$-alkil-, cikloalkil-, fenil-, benzil-, fenil-etil-, fenoxi-, fenil-tio-, heterociklusos vagy heteroarilcsoportot. Az azetidinil kifejezés egy adott esetben szubsztituált, 4-tagú gyűrűre vonatkozik, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, azaz

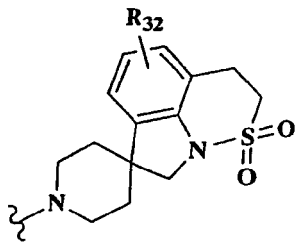
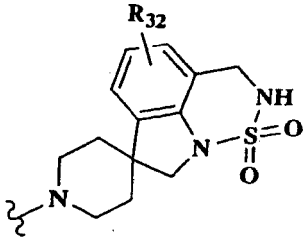
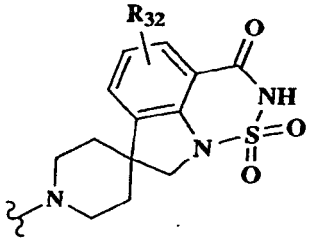
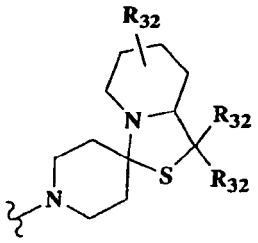
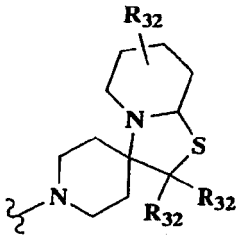
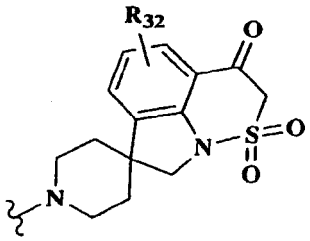
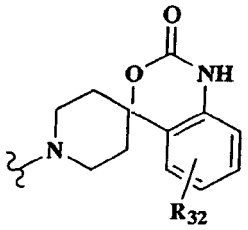
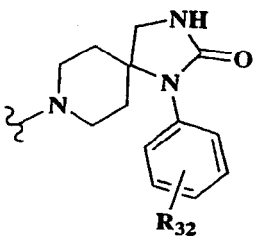
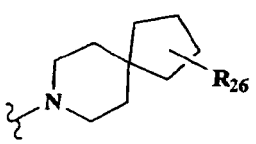
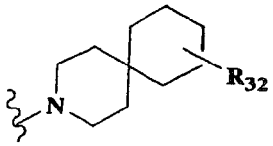
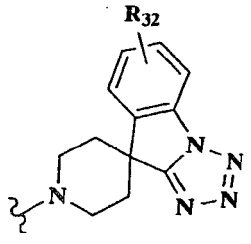


ahol R jelentése bármilyen, a heterociklusos csoportoknál definiált szubsztituens lehet ellenkező megjegyzés hiányában, és az azetidinilgyűrű egy másik csoporthoz kapcsolódhat bármelyik szénatomon vagy a nitrogénatomon.

Ha egy külön megnevezett csoportra utalunk, amelyhez legalább egy heterociklusos, heteroaril- vagy karbociklusos gyűrű kapcsolódik, akkor ez azt jelenti, hogy két szubsztituens, amely a megnevezett csoport azonos szomszédos vagy nem szomszédos atomjához kapcsolódik, együtt egy második vagy harmadik gyűrűt képezhet, azaz a további gyűrű lehet kondenzált, hídfős vagy spiro-kapcsolódású. Ezen biciklusos vagy triciklusos csoportok minden gyűrűje adott esetben szubsztituálva lehet a cikloalkil-, aril-, heterociklusos vagy heteroarilcsoportoknál megadott szubsztituensekkel. Így a „szubsztituált imidazol" kifejezés egy monociklusos imidazolra vonatkozik, amely egy vagy több halogénatommal, amino-, ciano-, nitro-, alkil-, szubsztituált alkil-, pl. trifluor-metil-, -NH(alkil)-, -NH(cikloalkil)-, -N(alkil)$_2$-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-tio-, karboxil-, -CO$_2$-alkil-, cikloalkil-, acil-, -C(=O)H, (C=O)NH$_2$, -C(=O)NH(alkil)-, -(C=O)NH(cikloalkil)-, -(C=O)N(alkil)$_2$-,

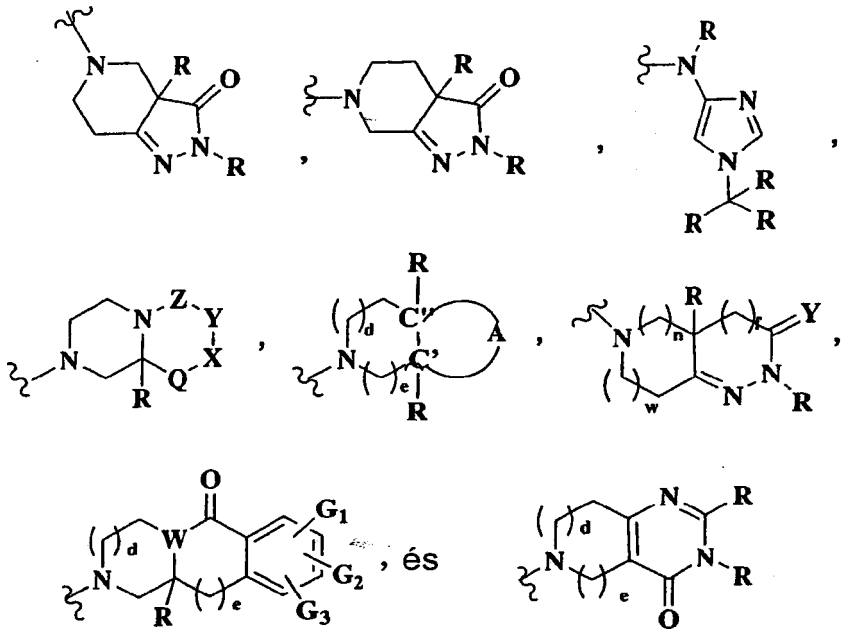
-NH-CH_2-karboxi-, -NH-CH_2-CO_2-alkil-, fenil-, benzil-, fenil-etil-, fenoxi-, fenil-tio-, heterociklusos vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált. A legalább egy kapcsolódó gyűrűvel rendelkező imidazol lehet aril-kondenzált imidazol, pl. egy vagy több, előnyösen 1-3 szubsztituenssel szubsztituált benzimidazol vagy heteroaril-kondenzált imidazol, pl. egy vagy több, előnyösen 1-3 szubsztituenst tartalmazó pirido-imidazol stb.

A cikloalkil-, heterociklusos és heteroarilcsoportok fenti definíciói és adott esetben jelenlevő szubsztituensei tehát magukban foglalják a spirociklusos gyűrűrendszereket. Így például a fenti (I) általános képletű vegyületeknél úgy adtuk meg, hogy R_8 és R_9 adott esetben spirociklusos gyűrűt képezhetnek. Tehát, ha z értéke 1, R_8 és R_9 a piperidinnel együtt, melyhez kapcsolódnak, többek között a következő csoportokat jelenthetik:











és

;

ahol minden R_{32} csoport jelentése hidrogénatom vagy az aril-, cikloalkil-, heterociklusos és heteroarilcsoportok fent megadott szubsztituenseinek egyike.

Ezenkívül a szakember megfelelő szubsztitúciókat végezhet az (I) általános képletű vegyületek különböző csoportjaira anélkül, hogy a találmány szellemétől és tárgyától eltérne. Így például az (I) általános képletű vegyületekben az E csoport jelentése lehet vagy helyettesíthető a következő csoportokkal:



a WO 02/00654 és WO 01/91752 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírtak szerint, ahol az R, A, G_{1-3}, Q, W, X, Y, Z, d, e, f, n és W jelentése a WO 02/00654 és/vagy WO 01/91752 sz. nemzetközi közzétételi iratban megadott.

A leírás során a csoportokat és szubsztituenseiket úgy választjuk meg, hogy stabil csoportokat és vegyületeket kapjunk.

Az (I) általános képletű vegyületek sókat képeznek, amelyek szintén a találmányhoz tartoznak. Az (I) általános képletű vegyületre történő utalás annak sóit is magában foglalja, ellenkező megjegyzés hiányában. A „só" kifejezés szervetlen és/vagy szerves savakkal és bázisokkal képezett savas és/vagy bázikus sókat

jelöl. Ezenkívül, ha egy (I) általános képletű vegyület mind bázikus csoportot, pl. amin-, piridin- vagy imidazolgyűrűt, mind savas csoportot, pl. karbonsavat tartalmaz, ikerionok, azaz belső sók is képezhetők, és ezek is a só kifejezés alá tartoznak. Előnyösek a gyógyászatilag elfogadható, azaz nem toxikus, fiziológiailag elfogadható sók, bár más sók is a találmányhoz tartoznak, melyek pl. az előállítás során az izolálási vagy tisztítási lépéseknél alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek sóit pl. úgy állíthatjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet ekvivalens mennyiségű savval vagy bázissal reagáltatunk olyan közegben, amelyben a só kicsapódik, vagy vizes közegben reagáltatjuk és utána liofilizáljuk.

A bázikus csoportot, pl. amin- vagy piridin- vagy imidazolgyűrűt tartalmazó (I) általános képletű vegyületek számos szerves vagy szervetlen savval képezhetnek sókat. A savaddíciós só lehet pl. acetát, pl. ecetsavval vagy trihalogénecetsavval, pl. trifluor-ecetsavval képezett acetát, továbbá adipát, alginát, aszkorbát, aszpartát, benzoát, benzolszulfonát, biszulfát, borát, butirát, citrát, kámforát, kámforszulfonát, ciklopentán-propionát, diglükonát, dodecil-szulfát, etánszulfonát, fumarát, glükoheptanoát, glicerin-foszfát, hemiszulfát, heptanoát, hexanoát, sósavval képezett hidroklorid, hidrogén-bromiddal képezett hidrobromid, hidrojodid, 2-hidroxi-etánszulfonát, laktát, maleinsavval képezett maleát, metánszulfonsavval képezett metánszulfonát, 2-naftalinszulfonát, nikotinát, nitrát, oxalát, pektinát, perszulfát, 3-fenil-propionát, foszfát, pikrát, pivalát, propionát, szalicilát, szukcinát, pl. kénsavval képezett szulfát, szulfonát, tartarát, tiocianát, toluolszulfonát, pl. tozilát, undekanoát stb.

A savas csoportot, pl. karbonsavat tartalmazó (I) általános képletű vegyületek számos szerves és szervetlen bázissal képezhetnek sókat. A bázikus sók közé tartoznak az ammóniumsók,

alkálifémsók, pl. nátrium-, lítium- és káliumsók, alkáliföldfémsók, pl. kalcium- és magnéziumsók, szerves bázisokkal, pl. szerves aminokkal képezett sók, pl. benzatin, diciklohexil-amin, hidrabamin (N,N-bisz(dehidro-abietil)-etilén-diaminnal képezzük), N-metil-D-glükamin, N-metil-D-glükamid, t-butil-amin, és aminosavakkal képezett sók, pl. arginin, lizin stb. A bázikus nitrogéntartalmú csoportokat kvaternerizálhatjuk pl. rövid szénláncú alkilhalogenidekkel, pl. metil-, etil-, propil- és butil-kloriddal, -bromiddal és –jodiddal, dialkil-szulfáttal, pl. dimetil-, dietil-, dibutil- és diamil-szulfáttal, hosszú szénláncú halogenidekkel, pl. decil-, lauril-, mirisztil- és sztearil-kloriddal, -bromiddal és –jodiddal, aralkilhalogenidekkel, pl. benzil- és fenetil-bromiddal stb.

A találmányhoz tartoznak a találmány szerinti vegyület prodrugjai és szolvátjai is. A „prodrug" kifejezés olyan vegyületet jelöl, amely a páciensnek történő adagoláskor metabolikus vagy kémiai folyamatok révén kémiai átalakuláson megy keresztül, és így (I) általános képletű vegyületet és/vagy sóját és/vagy szolvátját eredményezi. Az (I) általános képletű vegyület szolvátjai előnyösen hidrátok.

Az (I) általános képletű vegyületek és sói tautomer formában, pl. amid- vagy imino-éter formájában is létezhetnek. Valamennyi ilyen tautomer forma a találmányhoz tartozik.

A találmány szerinti vegyületek valamennyi sztereoizomerje, pl. azok, amelyek aszimmetrikus szénatomok eredményeként léteznek, ideértve az enantiomer formákat, amelyek aszimmetrikus szénatom hiányában is létezhetnek, és a diasztereomer formákat, a találmányhoz tartozik. A találmány szerinti vegyületek egyedi sztereoizomerjei lehetnek pl. más izomerektől lényegében mentesek, vagy pl. racemát formájában a többi sztereoizomerrel összekeverve létezhetnek. A találmány szerinti vegyületek királis centrumai S- vagy R-konfigurációjúak lehetnek a IUPAC 1974 ajánlása szerint.

A találmány szerinti vegyületeket az 1-3. reakcióvázlat szerinti módszerekkel állíthatjuk elő. A kiindulási anyagok a kereskedelemben beszerezhetők vagy a szakember számára az irodalomból ismert módon könnyen előállíthatók. A reakcióvázlatokban és a vegyületekben a megadott csoportok, pl. E, W, R_8, R_9 stb. jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadott, ellenkező megjegyzés hiányában.

Az oldószerek, hőmérséklet, nyomás és más reakciókörülmények a szakember számára könnyen megválaszthatók. A kiindulási anyagok a kereskedelemben beszerezhetők vagy a szakember számára könnyen előállíthatók. Nagy sebességű analógiamérést (High Speed Analoging, HSA) alkalmazhatunk az olyan vegyületek előállításánál, ahol az intermedierek karbonsavat vagy aminocsoportot tartalmaznak.

1. reakcióvázlat

Az (Ib) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol P* jelentése aminovédőcsoport, pl. –Boc-, -CBZ-, -Fmoc- csoport, amelyek jelen lehetnek Q-ban (lásd (Ia) általános képlet) vagy függetlenül kapcsolódnak Q-hoz, megfelelő amin-védőcsoport eltávolítási eljárással inert oldószerben, -10 °C-tól 100 °C-ig terjedő hőmérsékleti tartományban. A védőcsoport eltávolításának módját a szakember meg tudja választani. Ez lehet pl. trifluor-ecetsav vagy sósav a –Boc- esetében, hidrogénezés megfelelő fémkatalizátorral, pl. palládium katalizátorral –CBZ- esetében, vagy egy bázis, pl. NMM vagy DEA –Fmoc- esetében. Inert oldószerként használhatunk pl. metilén-dikloridot, alkoholos oldószereket, THF-et, ecetsavat, DMF-et, acetonitrilt vagy dioxánt.

Az (Ia) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy az (5) általános képletű vegyületeket (4) általános képletű vegyületekkel kondenzáljuk megfelelő karbonsav aktiváló reagens alkalmazásával inert oldószerben. Karbonsav aktiváló szerként

használhatunk karbonil-diimidazolt, diciklohexil-karbodiimidet, pentofluor-fenol-trifluor-acetátot, 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimidet vagy a szakember számára ismert egyéb aktiváló szereket. Az inert oldószer lehet pl. éter, pl. THF és dioxán, DMF, acetonitril vagy diklór-metán.

A (4) általános képletű vegyületeket a (3) általános képletű vegyületek hidrolízisével állítjuk elő, hidroxidforrás alkalmazásával. Hidroxidforrásként használhatunk nátrium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot. Az oldószer lehet pl. víz, alkohol és éter/víz elegye.

A (3) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy az (1) és (2) általános képletű vegyületeket inert oldószerben, megfelelő karbonsav aktiváló reagens alkalmazásával kondenzáljuk. A karbonsav aktiváló szer lehet karbonil-diimidazol, diciklohexil-karbodiimid, pentofluor-fenol-trifluor-acetát, 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid vagy a szakember számára ismert egyéb aktiváló szer. Az inert oldószer lehet pl. éter, beleértve a THF-et és dioxánt, DMF, acetonitril vagy diklór-metán.

Az (1), (2) és (3) általános képletű vegyületek a kereskedelemben beszerezhetők vagy szakember az irodalomból ismert módon előállíthatja azokat.

2. reakcióvázlat

Az (Ib) általános képletű vegyületeket (Ia) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol P* jelentése amino-védőcsoport, úgy mint az 1. reakcióvázlatban, megfelelő amin-védőcsoport eltávolítási eljárás alkalmazásával inert oldószerben, -10 °C-tól 100 °C-ig terjedő hőmérsékleti tartományban. A védőcsoport eltávolításának módját a szakember meg tudja választani. Ez lehet pl. TFA vagy sósav –Boc- esetében, hidrogénezés megfelelő fémkatalizátorral –CBZ- esetében, vagy bázis, pl. NMM vagy DEA, -Fmoc- esetében. Az inert oldószer lehet pl.

metilén-diklorid, alkoholos oldószer, THF, ecetsav, DMF, acetonitril és dioxán.

Az (Ia) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (8) és (9) általános képletű vegyületeket megfelelő karbonsav aktiváló reagens alkalmazásával inert oldószerben kondenzáljuk. A karbonsav aktiváló szer lehet karbonil-diimidazol, diciklohexil-karbodiimid, pentofluor-fenol-trifluor-acetát, 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid vagy más, a szakember számára ismert aktiváló szer. Inert oldószerként használhatunk pl. étereket, pl. THF-et és dioxánt, DMF-et, acetonitrilt vagy diklór-metánt.

A (8) általános képletű vegyületeket, ahol P* jelentése amino-védőcsoport, a (7) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő megfelelő amin-védőcsoport eltávolítási eljárással inert oldószerben, -10 °C-tól 100 °C-ig terjedő hőmérsékleti tartományban. A védőcsoport eltávolításának módját a szakember választja meg, ez lehet az 1. reakcióvázlatnál a –Boc-, -CBZ- és –Fmoc- csoportokra megadott valamelyik módszer. Inert oldószerként használhatunk metilén-dikloridot, alkoholos oldószereket, THF-et, ecetsavat, DMF-et, acetonitrilt és dioxánt.

A (7) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy az (5) és (6) általános képletű vegyületeket megfelelő karbonsav aktiváló reagens alkalmazásával inert oldószerben kondenzáljuk. A karbonsav aktiváló reagens lehet pl. karbonil-diimidazol, diciklohexil-karbodiimid, pentofluor-fenol-trifluor-acetát, 1-(dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid vagy más, szakember számára ismert aktiváló szer. Inert oldószerként használhatunk étereket, pl. THF-et és dioxánt, DMF-et, acetonitrilt vagy diklór-metánt.

Az (5) és (6) általános képletű vegyületek a kereskedelemben beszerezhetők vagy a szakember az irodalomból ismert módon elő tudja állítani azokat.

3. reakcióvázlat

Az (If) általános képletű vegyületeket az (Ie) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol P* jelentése aminovédőcsoport az 1. reakcióvázlat szerint, megfelelő aminvédőcsoport eltávolítás módszer alkalmazásával, melyet a szakember választ meg, az 1. és 2. reakcióvázlat szerint.

Az (Ie) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy (Id) általános képletű vegyületeket $R_{13}R_{14}NH$ képletű aminnal kondenzáljuk megfelelő karbonsav aktiváló reagens alkalmazásával inert oldószerben. Karbonsav aktiváló szerként használhatunk karbonil-diimidazolt, diciklohexil-karbodiimidet, pentofluor-fenol-trifluor-acetátot, 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimidet vagy más, a szakember számára ismert aktiváló szert. Az inert oldószer lehet éter, pl. THF vagy dioxán, DMF, acetonitril vagy diklór-metán.

Az (Id) általános képletű vegyületeket az (Ic) általános képletű vegyület hidroxidforrás alkalmazásával történő hidrolízisével állíthatjuk elő. A hidroxidforrás lehet nátrium-hidroxid vagy lítium-hidroxid. Oldószerként használhatunk vizet, alkoholt és éter/víz elegyét.

Az $R_{13}R_{14}NH$ képletű amin a kereskedelemben beszerezhető vagy az irodalomból ismert módon a szakember számára előállítható. Az (Ic) általános képletű vegyületeket az 1. és 2. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Előnyösek az (I') általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sói, hidrátjai vagy prodrugjai, ahol

X jelentése N vagy CH;

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy együtt R_2-vel vagy R_3-mal monociklusos vagy biciklusos heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

R_2 jelentése hidrogénatom, aril-, cikloalkil-, heteroaril-, heterociklusos csoport, vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amelyek adott esetben egy-három

hidroxilcsoporttal, halogénatommal, aril-, cikloalkil-, heteroaril- és/vagy heterociklusos csoporttal vannak helyettesítve; vagy R_1 együtt R_2-vel vagy R_3-mal monociklusos vagy biciklusos aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy együtt R_2-vel monociklusos vagy biciklusos aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

E jelentése E_1, E_2, E_3 vagy E_4 általános képletű csoport;

G jelentése

a) adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

b) $-OR_{18}$, $-C(=O)R_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-C(=O)NR_{18}R_{19}$, $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, $-NR_{18}CO_2R_{19}$, $-NR_{18}SO_2R_{17}$, $-SO_2R_{17}$, $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$, $-SR_{18}$ vagy heteroarilcsoport;

c) egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amelyek legalább egy ciano-, $-OR_{17}$, $-C(=O)R_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-C(=O)NR_{18}R_{19}$, $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, $-NR_{18}CO_2R_{19}$, $-NR_{18}SO_2R_{17}$, $-SO_2R_{17}$, $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ vagy $-SR_{18}$ képletű csoporttal szubsztituáltak;

d) ha y értéke 0, akkor G lehet pirrolidinil-, piperidinil-, pirrolidinil-alkil- vagy piperidinil-alkil-csoport;

W jelentése $-NR_{21}R_{22}$, $-OR_{23}$, $-NR_{21}C(=O)R_{24}$, $-NR_{21}CO_2R_{24}$, amidino-, guanidino- vagy adott esetben szubsztituált heterociklusos, heteroaril- vagy cikloalkilcsoport, amely lehet azetidinil-, imidazolil-, imidazolidinil-, pirazolil-, piridil-, pirazinil-, piridazinil-, 1,2-dihidropiridazinil-, piranil-, tetrahidropiranil-, piperazinil-, homopiperazinil-, pirrolil-, pirrolidinil-, piperidinil-, tiazolil-, tetrahidrotiazolil-, tienil-, furil-, tetrahidrofuril-, morfolinil-, izokinolinil-, tetrahidroizokinolinil-, tetrazolil-, oxazolil-, tetrahidrooxazolil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport,

ahol a heteroaril-, heterociklusos vagy cikloalkil-csoportok ezenkívül kondenzált, adott esetben szubsztituált, 5-7-tagú heterociklusos, heteroaril- vagy karbociklusos gyűrűt is tartalmazhatnak;

R_4 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, hidroxil-, alkoxi- vagy ketocsoport;

R_5, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_{6a}, R_{6b}, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, hidroxil-, alkoxi-, alkoxi-karbonil-, acil-, cikloalkil-, heterociklusos, aril- vagy heteroarilcsoport; vagy R_{5a} és R_{5b}, R_{6a} és R_{6b}, vagy R_8 és R_9 együtt ketocsoportot (=O) vagy monociklusos vagy biciklusos cikloalkil- vagy heterociklusos csoportot képez, amely az E gyűrűhöz spiro-módon kapcsolódik, vagy R_{5a} és/vagy R_{5b} együtt R_8-cal és/vagy R_9-cel, vagy R_{6a} és/vagy R_{6b} együtt R_8-cal és/vagy R_9-cel kondenzált benzol- vagy heterociklusos gyűrűt képez; azzal a megkötéssel, hogy ha G jelentése $-OR_{17}$, $-CO_2R_{18}$ vagy $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor R_{5a}, R_{5b}, R_{6a} és R_{6b} jelentése hidrogénatom;

R_{10} jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport;

R_{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R_{12} jelentése adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- vagy cikloalkilcsoport;

R_{17} jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heterociklusos vagy heteroarilcsoport;

R_{18}, R_{19} és R_{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos, $C(=O)R_{28}$ csoport, vagy egy vagy több aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos, alkoxi-karbonil-, fenoxi-, benzil-

oxi- vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport, és R_{18}, R_{19} és R_{20} valamennyi gyűrűs csoportja adott esetben egy vagy két R_{36}-tal szubsztituált;

R_{21} és R_{22} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{23} és R_{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklusos vagy cikloalkilcsoport;

R_{28} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{36} jelentése halogénatom, metoxi-, nitro-, fenil-, fenoxi- vagy alkil-amino-csoport;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

r és s értéke 0 vagy 1;

x jelentése 0, 1 vagy 2;

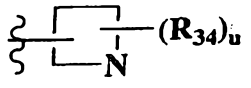
y értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; és

z értéke 0, 1 vagy 2.

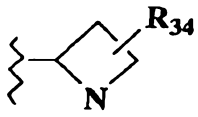
Az (I) általános képletű vegyületeknél G jelentése előnyösen adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkenilcsoport, $-OR_{17}$, $-C(=O)R_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-C(=O)NR_{18}R_{19}$, $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, $-NR_{18}CO_2R_{19}$, $-SO_2R_{17}$, $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ vagy $-SR_{18}$ képletű csoport; és egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amelyek legalább egyszeresen ciano-, $-OR_{17}$, $-C(=O)R_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-C(=O)NR_{18}R_{19}$, $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, $-NR_{18}CO_2R_{19}$, $-SO_2R_{17}$ vagy $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ csoporttal szubsztituáltak; és ha y értéke 0, akkor G lehet pirrolidinil-, piperidinil-, pirrolidinil-alkil- vagy piperidinil-alkil-csoport, ahol R_{18} és R_{19} jelentése a fenti, de előnyösen hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport. Még előnyösebbek azok a vegyületek, ahol G jelentése $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, és R_{18} és R_{19} jelentése hidro-

génatom, rövid szénláncú alkil- vagy fenilcsoport. Legelőnyösebbek azok a vegyületek, ahol G jelentése $NHC(=O)CH_3$.

Az (I) általános képletű vegyületekben W jelentése előnyösen

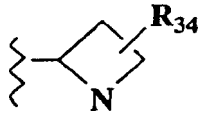


, $-NR_{21}R_{22}$, $NR_{21}C(=O)R_{24}$ vagy heteroarilcsoport, ahol R_{21} és R_{22} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; R_{34} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és u értéke 0 vagy 1. Még előnyösebben W jelentése $-NH_2$, NH(rövid szénláncú alkil)-, N(rövid szénláncú alkil)$_2$-, azetidinil-, imidazolil- vagy

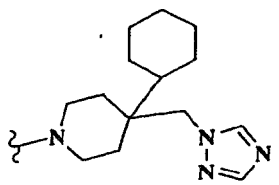


képletű csoport, ahol R_{34} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

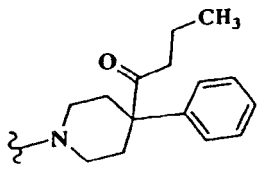
Még előnyösebbek a (II) általános képletű vegyületek, ahol G jelentése $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ képletű csoport, és R_{18} és R_{19} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy fenilcsoport, W jelentése $-NH_2$, NH(rövid szénláncú alkil)-, N(rövid szénláncú alkil)$_2$-, imidazolil- vagy



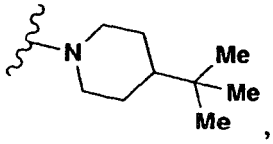
képletű csoport, ahol R_{34} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, y értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, még előnyösebben 1; R_{30} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, alkoxicsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, alkil-amino-, fenil- vagy acil-fenil-csoport, még előnyösebben klóratom vagy metoxicsoport; E jelentése a fenti E_1, E_2, E_3 vagy E_4 képletű csoport, de még előnyösebben



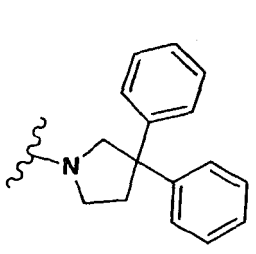
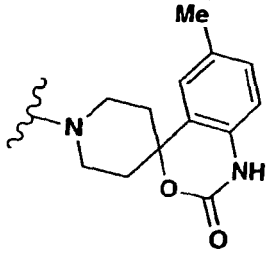
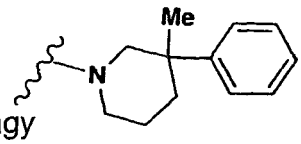
,



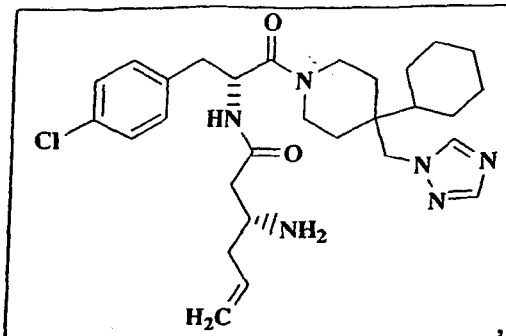
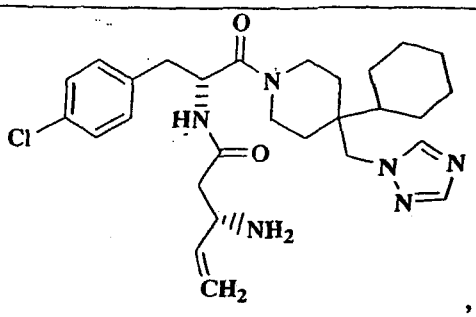
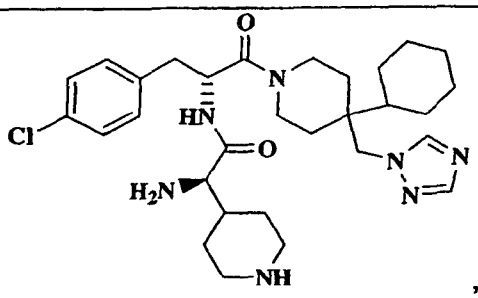
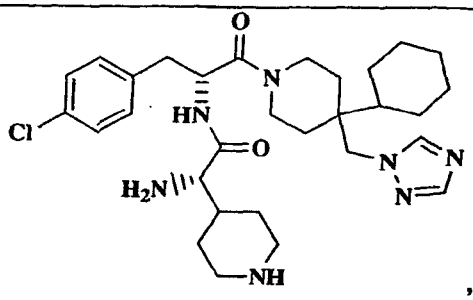
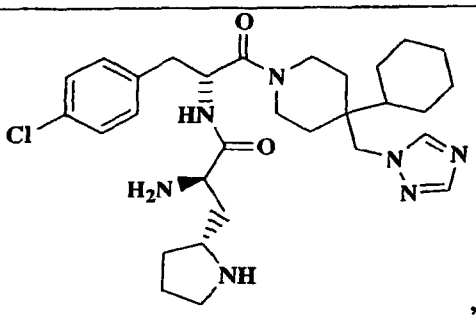
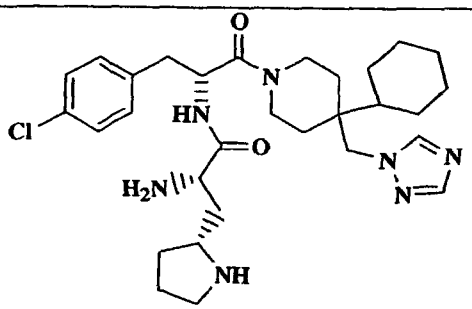
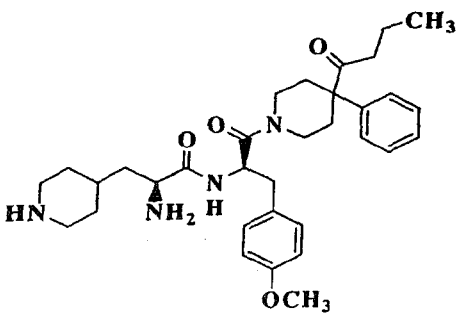
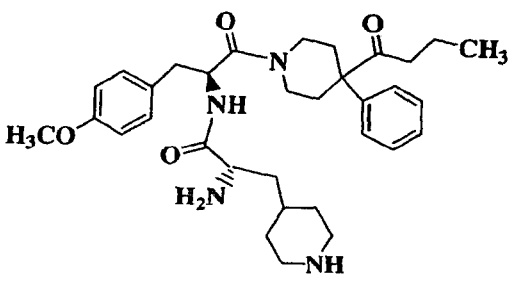
,

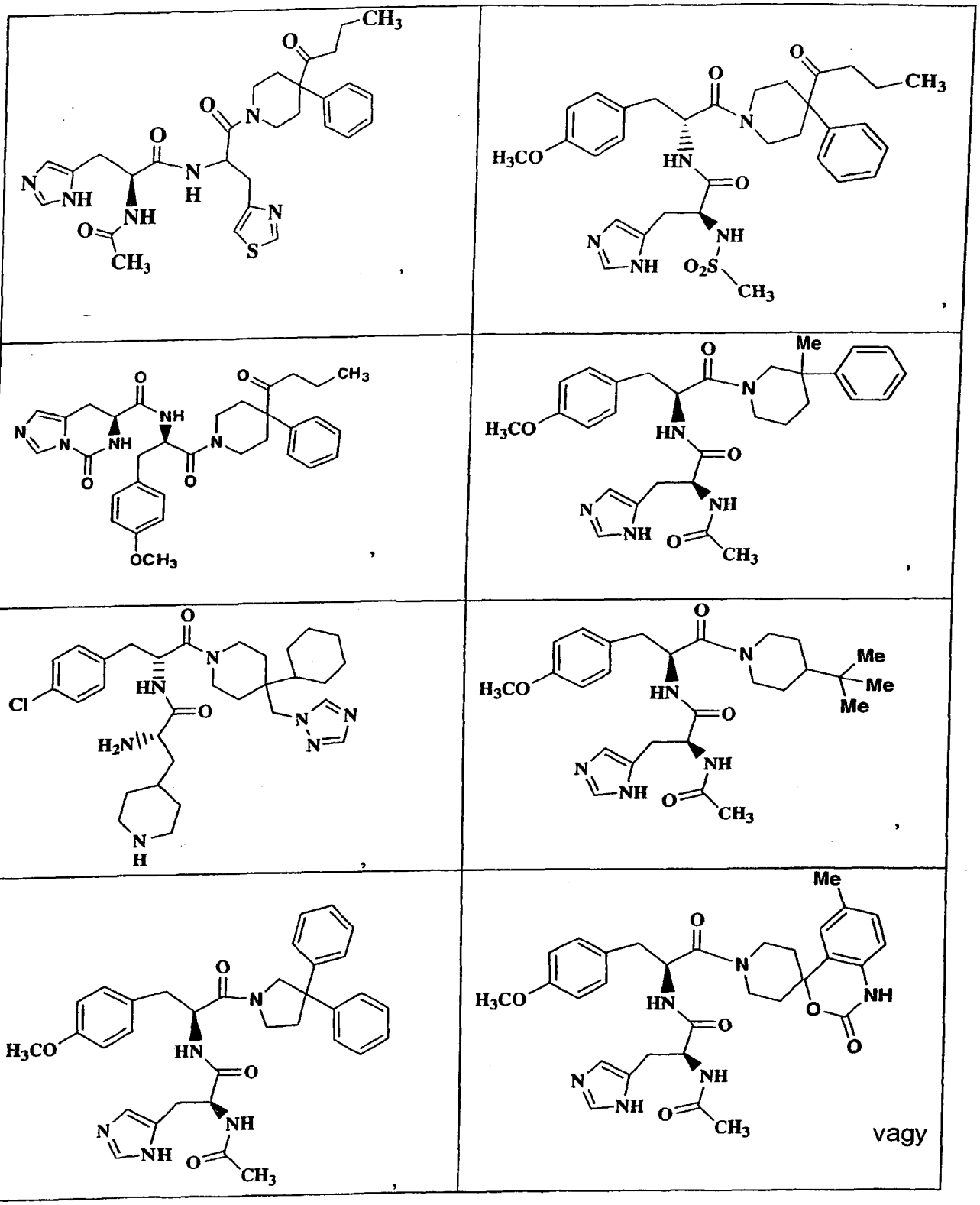


,

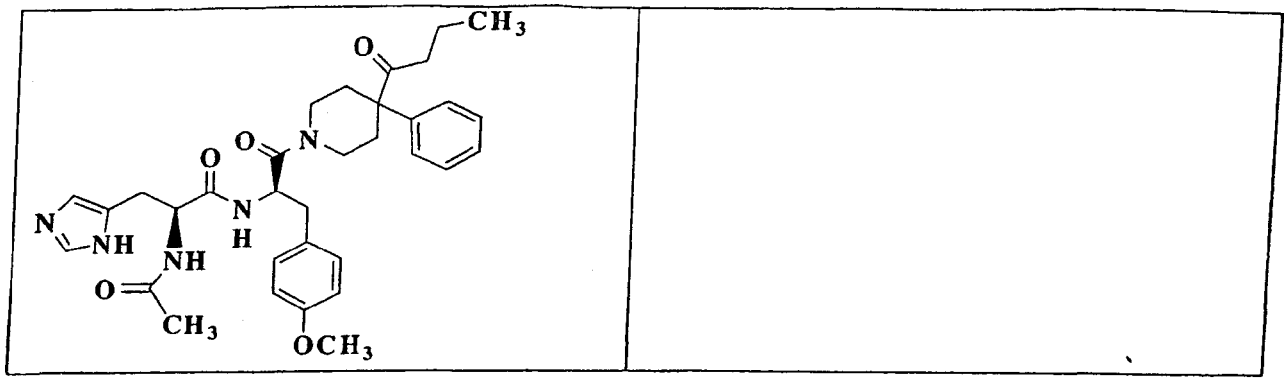

,

, vagy


További előnyös vegyületek a következők:


,

,

,

,

,

,





vagy



és gyógyászatilag elfogadható sóik, hidrátjaik vagy prodrugjaik.

A találmány szerinti vegyületek az MC-1R, MC-3R, MC-4R és/vagy MC-5R melanokortin receptorok modulátorai. A vegyületek alkalmasak a melanokortin receptorok szabályzására reagáló számos állapot, pl. gyulladásos és immunbetegségek, szív-érrendszeri betegségek, bőrállapotok, neurodegeneratív állapotok, szexuális működési zavar, testsúly rendellenességek és rák kezelésére. Bizonyos találmány szerinti vegyületek szelektív affinitással rendelkeznek egy melanokortin receptorra a többi melanokortin receptorhoz képest, és ezért különösen hasznosak az adott receptor szabályzására reagáló betegségek kezelésére. Így például bizonyos vegyületek nagy szelektivitással kötődnek az MC-1R-hez, összevetve az MC-3R-rel, MC-4R-rel és MC-5R-rel, és ezek a vegyületek különösen hasznosak a gyulladásos és immunbetegségek kezelésére. Bizonyos egyéb találmány szerinti vegyületek nagy szelektív affinitás mutatnak az MC-4R iránt, és ezek különösen alkalmasak a testsúly és/vagy neurodegeneratív rendellenességek kezelésére. A kezelés kifejezés jelentése magában foglalja a megelőző intézkedéseket a betegség vagy rendellenesség kifejlődésének gátlására vagy késleltetésére, valamint a válasz intézkedéseket a betegség vagy rendellenesség és/vagy tüneteik enyhítésére, csillapítására, csökkentésére vagy gyógyítására.

A találmány szerinti vegyületeket gyulladás kezelésére használhatjuk, különösen olyan gyulladás kezelésére, amelyet az

NF-κB aktiválása és/vagy a gyulladásos citokinek felszabadulása jellemez. A vegyületek immunmodulátorként működhetnek és többszörös hatással bírnak az immunrendszer sejtjeire. A vegyületek alkalmazhatók a cAMP szintek növelésére a sejtekben (amely gyulladásgátló hatást vált ki), a gyulladásért felelős „messenger" nitrogén(II)-oxid szintjének csökkentésére, a chemotaktikus képesség csökkentésére és az immunitással kapcsolatos gének citokinekre, adhéziós molekulákra és nitrogén(II)-oxid szintázra való expresszálódásának megváltoztatására.

Az NF-κB hatást gátló és citokin felhalmozódást elnyomó hatásának köszönhetően a vegyületek alkalmasak krónikus és akut gyulladással és immun-modulációval kapcsolatos számos betegség kezelésére. Ilyen betegség pl. a gyulladásos bélbetegség, irritábilis bélszindróma, epehólyag megbetegedése, Crohn betegség, reumatoid artritisz, oszteoartritisz, csontritkulás, traumás artritisz, rubella artritisz, izomsorvadás, akut vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, pikkelysömör, glomerulonefritisz, szérumbetegség, szisztémás lupus erythematosis, csalánkiütés, scleraclerma, schleroderma, krónikus pajzsmirigy-gyulladás, Grave betegség, kontakt vagy atopikus bőrgyulladás, dermatomyositis, hajhullás, atopikus ekcéma, bőrpikkelyesedés (ichtyosis), láz, szepszis, migrén, cluster fejfájás, Alzheimer kór, Parkinson kór, Creutzfeldt-Jacob betegség, szklerózis multiplex, tuberkulózis, demencia, valamint transzplantációs vagy beültetés utáni (graf-host) kilökődés (pl. vese, máj, szív, tüdő, hasnyálmirigy, csontvelő, szaruhártya, vékonybél, bőr allograftok, bőr homograftok és heterograftok stb.). A vegyületek alkalmasak továbbá légúti allergiák és betegségek kezelésére, mint pl. asztma, akut légúti disztress szindróma, szénanátha, allergiás nátha és krónikus elzáródásos tüdőbetegség; kezelhetők a központi idegrèndszer gyulladásos rendellenességei, ideértve a HIV agyvelő-

gyulladást, agyi maláriát, agyhártyagyulladást és ataxia telangiectasis-t. A vegyületek ezenkívül hasznosak lehetnek fájdalom, pl. operáció utáni fájdalom, neuromuszkuláris fájdalom, fejfájás, rák által kiváltott fájdalom, fogfájás és ízületi fájdalom kezelésére.

NF-κB aktivitást gátló hatásuk alapján a vegyületek használhatók vírusos és autoimmun betegségek, pl. 1-es típusú herpesz szimplex (HSV-1), 2-es típusú herpesz szimplex (HSV-2), citomegalovírus, Epstein-Barr, humán immunhiányos vírusbetegség (HIV), Addison betegség (a mellékvese autoimmun betegsége), idiopátiás mellékvese elégtelenség, autoimmun poliglanduláris betegség (autoimmun poliglanduláris szindrómaként is ismert), krónikus aktív májgyulladás vagy akut májgyulladásos fertőzés (hepatitis A, hepatitis B és hepatitis C), autoimmun gyomorhurut, autoimmun hemolitikus vérszegénység és autoimmun neuropénia kezelésére. A találmány szerinti vegyületek gombafertőzések, pl. mycosis fungoides kezelésére is alkalmasak.

Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek hasznosak a szív-érrendszer olyan betegségeinek kezelésére, amelyeknél a gyulladás az alap összetevő. Ilyen betegségek pl. az ateroszklerózis, transzplantációs ateroszklerózis, perifériás érbetegség, gyulladásos érbetegség, claudicatio intermittens, resztenózis, agyérgörcs, agyvérzés, átmeneti iszchémiás roham, miokardiális iszchémia és miokardiális infarktus. A vegyületek alkalmazhatók továbbá magas vérnyomás, hiperlipidémia, koszorúér betegség, ingadozó angina, trombózis, trombin által kiváltott trombocita aggregáció és/vagy trombózisból eredő következmények és/vagy ateroszklerotikus vérlemezke képződésének kezelésére.

A vegyületek ezenkívül hasznosak lehetnek szélütés és más iszchémiás agybetegségek és/vagy ezzel összefüggő

neurodegeneráció, valamint traumás agysérülés következményeinek és az ezzel összefüggő neurodegeneráció kezelésére.

A vegyületek immunmodulátorként hatnak a bőrben és befolyásolják a bőrben a melanin termelését, ezáltal hasznosak a bőr pigmentációjának megváltoztatásánál, így alkalmazhatók fényvédő szerként, beleértve a leégés megelőzését, kezelését vagy enyhítését. A vegyületeket használhatjuk továbbá akne, bőrpigmenthiány (vitiligo), alopecia arreata, fényérzékenységi rendellenességek, albinizmus és porfíria kezelésére. Ezenkívül a vegyületek alkalmazhatók kozmetikai és terápiás barnításra.

A találmány szerinti vegyületek használhatók továbbá neurodegeneratív rendellenességek, pl. depresszió, szorongás, kényszerképzet rendellenesség, neurózis, pszichózis, álmatlanság/alvási rendellenesség, alvási légzésszünet és gyógyszer- vagy anyagfüggőség kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak férfi vagy női szexuális működési zavar kezelésére is. A férfi szexuális működési zavar lehet impotencia, libidovesztés és merevedési működési zavar (ideértve pl. az erekció elérésére és fenntartására irányuló képesség hiányát, magömlési sikertelenséget, korai magömlést vagy az orgazmusképesség hiányát). A női szexuális működési zavar lehet szexuális felizgulási rendellenesség vagy a vággyal, szexuális fogékonysággal, orgazmussal kapcsolatos rendellenességek és/vagy a szexuális működés kiváltó pontjainak zavarai. A női szexuális működési rendellenességhez tartozik továbbá a szexuális fájdalom, koraszülés, fájdalmas menstruáció, túlzott mértékű menstruáció és endometriózis (méhbelhártyagyulladás).

A találmány szerinti vegyületeket használhatjuk testsúly rendellenességek kezelésére, ilyenek pl. az elhízás és anorexia (pl. változó étvágy, anyagcsere sebessége, hízás vagy szénhid-

rát éhség); és diabetes mellitus (a glükóz tolerancia fokozásával és/vagy az inzulin rezisztencia csökkentésével).

A vegyületek használhatók rák, különösen tüdőrák, prosztatarák, vastagbél-rák, mellrák, petefészek-rák és csontrák kezelésére, vagy angiogén rendellenességek kezelésére, ideértve a szolid tumorok kialakulását vagy képződését.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk továbbá állati betegségek, pl. állati vírusfertőzések, pl. macskafélék immunhiányos vírusának, marhafélék immunhiányos vírusának és kutyák immunhiányos vírusának kezelésére.

A „melanokortin receptorral összefüggő állapot" kifejezés kiterjed az összes fenti állapotra, rendellenességre vagy betegségre, amelyeket melanokortin receptor agonizálásával vagy antagonizálásával, az NK-κB hatás gátlásával és/vagy a citokin felhalmozódás elnyomásával kezelhetünk.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy egymással és/vagy egyéb gyógyszerekkel, pl. gyulladásgátlókkal, antibiotikumokkal, vírusellenes szerekkel, gombaölő szerekkel, anti-diabéteszes szerekkel, csontritkulás elleni szerekkel, elhízás elleni szerekkel vagy étvágycsökkentőkkel, növekedést serkentő szerekkel (pl. növekedési hormon szekretagógokkal), szorongásellenes szerekkel, antidepresszánsokkal, vérnyomáscsökkentő szerekkel, koleszterin/lipidcsökkentő szerekkel, csontfelszívódás inhibitorokkal és tumorellenes szerekkel, pl. burjánzásgátlókkal vagy citotoxikus gyógyszerekkel kombinálva.

A találmány szerinti vegyületekkel együtt alkalmazható gyulladásgátló szerekhez tartozik pl. az aszpirin, a nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-k), pl. ibuprofen és naproxin, a TNF-α inhibitorok, pl. tenidap és rapamicin vagy ezek származékai, vagy a TNF-α antagonisták, pl. infliximab, OR1384, a

prednizon, dexametazon, Enbrel®, ciklooxigenáz inhibitorok (azaz COX-1 és/vagy COX-2 inhibitorok, pl. Naproxen®, Celebrex® vagy Vioxx®), CTLA4-Ig agonisták/antagonisták, CD40 ligandum antagonisták, IMPDH inhibitorok, pl. mikofenolát (CellCept®), integrin antagonisták, alfa-4-béta-7 integrin antagonisták, sejtadhézió inhibitorok, interferon gamma antagonisták, ICAM-1, prosztaglandin szintézis inhibitorok, budezonid, klofazimin, CNI-1493, CD4 antagonisták (pl. priliximab), p38 mitogén által aktivált protein-kináz inhibitorok, protein-tirozin-kináz (PTK) inhibitorok, IKK inhibitorok, irritábilis bélszindróma kezelésére szolgáló terápia (pl. Zelmac® és Maxi-K® nyitók, amelyek leírása pl. a 6,184,231 B1 sz. USA szabadalmi leírásban található) vagy más NF-κB inhibitorok, pl. kortikoszteroidok, kalfosztin, CSAID-k, 4-szubsztituált imidazo[1,2-A]kinoxalinok (leírásukat lásd a 4,200,750 sz. USA szabadalmi leírásban), Interleukin-10, glükokortikoidok, szalicilátok, nitrogén(II)-oxid és más immun-szuppresszánsok; és nukleáris transzlokáció inhibitorok, pl. dezoxi-spergualin (DSG). Fájdalom, pl. migrén és más fejfájás kezelésére a találmány szerinti vegyületek aszpirinnel, NSAID-kkel vagy 5-HT_{1D} receptor agonistákkal, pl. szumitriptánnal, eletriptánnal vagy rizatriptánnal kombinálhatók.

A találmány szerinti vegyületekkel együtt alkalmazható egyéb megfelelő antibiotikumok pl. a következők lehetnek: β-laktámok (pl. penicillinek, cefalosporinok és karbopenemek); β-laktám és –laktamáz inhibitorok (pl. augmentin); amino-glikozidok (pl. tobramicin és sztreptomicin); makrolidok (pl. eritromicin és azitromicin); kinolonok (pl. cipro és tekvin); peptidek és deptopeptidek (pl. vankomicin, szinercid és daptomicin), metabolit-alapú antibiotikumok (pl. szulfonamidok és trimetoprim); többgyűrűs rendszerek (pl. tetraciklinek és

rifampinek); protein szintézis inhibitorok (pl. zivox, klórfenikol, klindamicin stb.); és nitro-osztályhoz tartozó antibiotikumok (pl. nitrofuránok és nitroimidazolok).

A találmány szerinti vegyületekkel együtt alkalmazható egyéb megfelelő gombaellenes szerek pl. a következők lehetnek: gomba sejtfal inhibitorok (pl. kandidák), azolok (pl. fluokonazol és verikonazol), és membrán roncsolók (pl. amfotericin B).

A találmány szerinti vegyületekkel együtt alkalmazható vírusellenes szer lehet pl. nukleozid-alapú inhibitor, proteáz-alapú inhibitor és vírus csoportosulás inhibitor.

A találmány szerinti vegyületekkel együtt alkalmazható megfelelő anti-diabéteszes szerek pl. a következők lehetnek: biguanidok (pl. metformin vagy fenformin), glükozidáz inhibitorok (pl. akarbóz vagy miglitol), inzulinok (ideértve az inzulin szekretagógokat, érzékenyítőket vagy mimetikumokat), meglitinidek (pl. repaglinid), szulfonil-karbamidok (pl. glimepirid, gliburid, gliklazid, klór-propamid és glipizid), biguanid/gliburid kombinációk (pl. Glucovance®), tiazolidin-dionok (pl. troglitazon, roziglitazon és pioglitazon), PPAR-alfa agonisták, PPAR-gamma agonisták, PPAR alfa/gamma dupla agonisták, SGLT2 inhibitorok, glikogén foszforiláz inhibitorok, zsírsav megkötő protein (aP2) inhibitorok, glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1), dipeptidil peptidáz IV (DP4) inhibitorok, Alistat®, Meridia® és Zenacol®.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinálva alkalmazható megfelelő csontritkulás elleni szer lehet pl. alendronát, rizedronát, PTH, PTH fragmens, raloxifen, kalcitonin, RANK ligandum antagonista, kalcium érzékelő receptor antagonista, TRAP inhibitor, szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM) és AP-1 inhibitor.

A találmány szerinti vegyületekkel együtt alkalmazható elhízás elleni szer lehet pl. aP2 inhibitor, PPAR gamma antagonista,

PPAR delta agonista, béta 3 adrenerg agonista, pl. AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) vagy CP331648 (Pfizer) vagy más ismert béta 3 agonisták, amelyek az 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 és 5,488,064 sz. USA szabadalmi leírásban szerepelnek, továbbá szerotonin, adrenerg (és dopamin) újrafelvétel inhibitor, pl. szibutramin, topiramát (Johnson & Johnson) vagy axokin (Regeneron), más tiroid receptor béta gyógyszerek, pl. tiroid receptor ligandum a WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) nemzetközi közzétételi irat és a GB98/284425 (KaroBio) számú szabadalmi leírás szerint, és/vagy anorexiás szer (pl. dexamfetamin, fentermin, fenil-propanol-amin vagy mazindol). Ezenkívül a találmány szerinti vegyületeket használhatjuk α-glükozidáz inhibitorral, MHG-CoA reduktáz inhibitorral, szekvesztráns koleszterin-csökkentő szerrel, β3 adrenerg receptor agonistával, neuropeptid Y antagonistával vagy α2-adrenerg receptor antagonistával együtt.

A találmány szerinti vegyületek kombinálhatók továbbá ösztrogénnel, tesztoszteronnal, szelektív ösztrogén receptor modulátorral, pl. tamoxifennel vagy raloxifennel vagy más androgén receptor modulátorral.

A találmány szerinti vegyületek kombinálhatók szteroid vagy nem szteroid progeszteron receptor agonistákkal (PRA), pl. levonorgesztrellel, medroxi-progeszteron-acetáttal (MPA) is.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinálható megfelelő szorongás elleni szer lehetnek pl. a benzodiazepinek, diazepám, lorazepám, buszpiron (Serzone®), oxazepám és hidroxizin pamoát vagy dopamin receptor agonisták.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinálható antidepresszánsokhoz tartozik pl. a citaloprám, fluoxetin, nefazodon, szertralin és paroxetin.

A fenti bőrbetegségek vagy rendellenességek kezelésére a vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy retinoiddal, pl. tretinoinnal vagy D vitamin analóggal kombinálva.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazható megfelelő vérnyomáscsökkentő szerek lehetnek pl. a béta adrenerg blokkolók, kalciumcsatorna blokkolók (L-típus és T-típus, pl. diltiazem, verapamil, nifedipin, amlodipin és mibefradil), diuretikumok (pl. klór-tiazid, hidroklór-tiazid, flumetiazid, hidroflumetiazid, bendroflumetiazid, metil-klór-tiazid, triklór-metiazid, politiazid, benztiazid, etakrinsav trikrinafen, klórtalidon, furoszemid, muszolimin, bumetanid, triamtrenén, amilorid és spironolakton), renin inhibitorok, ACE inhibitorok (pl. kaptopril, Vanlev®,pravakol, zofenopril, fozinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, kvinapril, ramipril, lizinopril), AT-1 receptor antagonisták (pl. lozartan, irbezartan, valzartan), ET receptor antagonisták (pl. szitaxszentan, atrszentan és az 5,612,359 és 6,043,265 sz. USA szabadalmi bejelentésben leírt vegyületek), kettős ET/AII antagonista (pl. a WO 00/01389 sz. nemzetközi közzétételi iratban szereplő vegyületek), semleges endopeptidáz (NEP) inhibitorok, vazopepszidáz inhibitorok (kettős NEP-ACE inhibitorok) (pl. omapatrilát és gemopatrilát), nitrátok és szív-glikozidok (pl. digitalis és ouabain).

A találmány szerinti vegyületekkel kombinálható megfelelő koleszterin/lipidcsökkentő szerek közé tartoznak pl. a HMG-CoA reduktáz inhibitorok, szkvalén szintetáz inhibitorok, fibrátok, epesav szekvesztráló szerek, ACAT inhibitorok, MTP inhibitorok, lipooxigenáz inhibitorok, csípőbél Na+/epesav kotranszporter inhibitor, koleszterin-felszívódás inhibitorok és koleszterin-észter transzfer protein inhibitorok (pl. CP-529414).

Ezenkívül a vegyületeket más szerekkel együtt is használhatjuk a cAMP vagy cGMP szintjének növelésére a sejtekben,

kedvező gyógyászati hatás elérésére. Így például jelen bejelentés feltalálói felfedezték, hogy az MC-1R agonisták, beleértve a találmány szerinti vegyületeket, kedvező hatásúak, ha együtt alkalmazzuk foszfodiészteráz inhibitorokkal, pl. PDE1 inhibitorokkal (lásd Journal of Medicinal Chemistry, 40. kötet, 2196-2210.o., 1997), PDE2 inhibitorokkal, PDE3 inhibitorokkal (pl. revizinonnal, pimobendannal vagy olprinonnal), PDE4 inhibitorokkal (pl. roliprámmal, cilomilaszttal vagy piklamilaszttal) és PDE7 inhibitorokkal. A találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk továbbá PDE5 inhibitorokkal, pl. szildenafillal, szildenafil-citráttal (pl. szexuális működési zavar kezelésére) vagy IC-351-gyel.

A találmány szerinti vegyületek más gyógyszerekkel történő kombinálása additív és szinergetikus hatást eredményezhet. A kombináció előnyösen megnöveli az adagolás hatékonyságát vagy csökkenti a dózismennyiséget, ezáltal csökkenthetők a lehetséges mellékhatások. Az (I) általános képletű vegyületek bármilyen, a kezelendő állapot szempontjából megfelelő módon adagolhatók. A vegyületeket adagolhatjuk orálisan, pl. tabletta, kapszula, granulátum, por, vagy folyékony készítmények, pl. szirup formájában; adagolhatók továbbá szublingválisan, bukkálisan, transzdermálisan, parenterálisan, pl. szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan, vagy intrasternális injekció vagy infúzió útján (pl. steril injektálható vizes vagy vízmentes oldatok vagy szuszpenziók formájában); nazálisan, pl. inhaláló spray-vel; rektálisan, pl. kúp formájában; vagy liposzomálisan. Nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy hígítószert tartalmazó dózisegység készítmények adagolhatók. A vegyületeket adagolhatjuk azonnali felszabadulást vagy nyújtott felszabadulást biztosító formában. Az azonnali felszabadulás vagy a nyújtott felszabadulás megfelelő gyógyászati készítményekkel biztosítható, vagy, különösen a nyújtott felszabadulás

esetében, szubkután implantátumok vagy ozmotikus szivattyúk segítségével.

Az orális adagolásra alkalmas készítmény lehet például szuszpenzió, amely tartalmazhat pl. mikrokristályos cellulózt a megfelelő térfogat biztosítására, alginsavat vagy nátrium-alginátot szuszpendáló szerként, metil-cellulózt viszkozitás fokozó szerként, és az irodalomból ismert édesítő vagy ízesítő szereket; lehet továbbá azonnali felszabadulású tabletta, amely tartalmazhat pl. mikrokristályos cellulózt, dikalcium-foszfátot, keményítőt, magnézium-sztearátot és/vagy laktózt és/vagy egyéb, irodalomból ismert segédanyagokat, kötőanyagokat, extendereket, szétesést elősegítő szereket, hígítókat és csúszást elősegítő szereket. A találmány szerinti vegyületeket orálisan adagolhatjuk szublingválisan és/vagy bukkálisan, pl. megolvasztott, összepréselt vagy fagyasztva szárított tabletták formájában. A készítmények tartalmazhatnak például gyorsan oldódó hígítókat, pl. mannitot, laktózt, szacharózt és/vagy ciklodextrineket. Az ilyen készítmények tartalmazhatnak továbbá nagy molekulatömegű segédanyagokat, pl. cellulózt (AVICEL®) vagy polietil-glikolokat (PEG); a nyálkahártyára való tapadást megkönnyítő segédanyagot, pl. hidroxi-propil-cellulózt (HPC), hidroxi-propil-metil-cellulózt (HPMC), nátrium-karboxi-metil-cellulózt (SCMC) és/vagy malensavanhidrid kopolimert (pl. GANTREZ®); valamint a felszabadulást szabályzó szereket, pl. poliakrilsav kopolimert (pl. CARBOPOL 934®). Az előállítás és a felhasználás megkönnyítésére a készítményhez adhatunk még csúszást elősegítő szereket, síkosítóanyagot, ízesítő- és színezőanyagokat és stabilizáló szereket.

Az orron keresztül aerosol vagy inhalálás formájában történő adagolásra alkalmas készítmények például olyan oldatból állnak, amely tartalmazhat pl. benzil-alkoholt vagy más megfelelő kon-

zerváló szert, felszívódást elősegítő szereket a felszívódás és/vagy biohozzáférhetőség megkönnyítésére és/vagy más szolubilizáló vagy diszpergáló szereket, melyek az irodalomból ismertek.

A parenterális adagolásra alkalmas készítmény lehet injektálható oldat vagy szuszpenzió, amely pl. megfelelő nem toxikus, parenterálisan elfogadható hígítókat vagy oldószereket, pl. mannitot, 1,3-bután-diolt, vizet Ringer oldatot, izotóniás nátrium-klorid oldatot vagy más megfelelő diszpergáló vagy nedvesítő és szuszpendáló szert tartalmazhat, beleértve a szintetikus mono- vagy digliceridéket és zsírsavakat, pl. oleinsavat.

A rektális adagolásra alkalmas készítmény lehet kúp, amely tartalmazhat pl. megfelelő nem irritáló segédanyagokat, pl. kakaóvajat, szintetikus glicerid-észtereket vagy polietilén-glikolokat, amelyek normál hőmérsékleten szilárdak de a végbélben folyékonnyá válnak és/vagy feloldódnak a gyógyszer felszabadítására.

A találmány szerinti vegyület hatékony mennyiségét a szakember meg tudja határozni. A speciális dózisszint és az adagolás gyakorisága az egyes páciensek esetében számos tényező függvénye, függ például az alkalmazott speciális vegyület hatásától, a vegyület metabolikus stabilitásától és hatástartamától, a páciens fajától, korától, testsúlyától, általános egészségi állapotától, nemétől és étrendjétől, az adagolás módjától és idejétől, a kiválasztás sebességétől, a gyógyszer kombinációtól és az adott állapot súlyosságától. Az (I) általános képletű vegyület hatékony mennyisége kb. 0,1 – 100 mg/kg közötti tartományban lehet, előnyösen kb. 0,2 – 50 mg/kg, még előnyösebben kb. 0,5 – 25 mg/kg (vagy kb. 1 – 2500 mg, előnyösen 5 – 2000 mg) napi egyszeri vagy 2-4 osztott dózisként. A kezelendő páciens előnyösen állat, legelőnyösebben emlős, pl. ember és háziállatok, pl. kutya,

macska, ló stb., a melanokortin receptorral összefüggő állapotoktól függően.

Az itt felsorolt valamennyi találmány szerinti vegyületet megvizsgáltuk, és mérhető szinten hatásosnak bizonyultak melanokortin receptor modulálására az alábbi kísérlet és/vagy az irodalomból ismert kísérlet, pl. a WO 00/74679 A1 és a WO 01/91752 sz. közzétételi iratban leírt kísérletek szerint.

Kísérletek

MC1R

HBL sejteket, azaz Prof. G. Ghanem-től (Lab. of Oncology & Exp. Surgery, Free University of Brussels, Brüsszel, Belgium) vásárolt humán melanoma sejtvonalat használtunk humán MC-1R forrásként. A cAMP-t az Amersham-féle cAMP SPA Direct Screening Assay System (RPA 559) alkalmazásával vizsgáltuk. 20.000 HBL sejtet lemezeltünk egy 96-üregű fehér lemez felének minden üregébe, és a sejteket a lemezelés után 16-48 órával használtuk fel. A sejteket 37 °C-on 15 percig inkubáltuk 25 μmól IBMX-ben a foszfodiészteráz hatás gátlására. A használati utasítás szerint a kísérleti puffer koncentrátumot 1-50-re hígítottuk dH_2O-val a kísérleti puffer előállítására (50 mmól acetát-puffer, amely 0,01 % nátrium-azidot tartalmaz). Nyúl anti-szukcinil cAMP szérumot és nyomjelzőt, azaz adenozin-3',5'-ciklusos foszforsav-2'-0-szukcinil-3-[^{125}I]-jód-tirozin-metilésztert újra szuszpendáltunk 7,5 ml kísérleti pufferrel. SPA anti-nyúl reagenst (szamár anti-nyúl IgG, SPA PVT szemekhez kondenzálva) újra szuszpendáltunk 15 ml kísérleti pufferben. Valamennyi reagenst 4 °C-on tároltunk a helyreállítás után. Melanokortin ligandumokat vagy vegyületeket állítottunk elő DMSO-ban, és hozzáadtuk az IBMX-szel kezelt sejtekhez 100-szoros koncentrátumként. 50 nmól α-MSH-t használtunk a maximális reakció eléréséhez, és 1 μl DMSO-t adagoltunk a negatív kontroll üregekbe. Minden mintá-

ban 1 %-os volt a DMSO végső koncentrációja. 15-30 percnyi stimulálás után a reakciót a sejt tartalmának kiszívásával leállítottuk, majd 0,1 N sósavat tartalmazó 15 µl kísérleti puffert adtunk hozzá. A lemezeket szobahőmérsékleten tartottuk legalább 30 percig a cAMP extrakciójának beindítására. Antiszérumot, nyomjelzőt és SPA anti-nyúl reagens oldatokat közvetlenül felhasználás előtt 1:1:1 arányban összekevertünk. 15 µl SPA reakcióelegyet mértünk be minden üregbe, és a lemezeket szobahőmérsékleten minimum 5 órát inkubáltuk. Ezután a lemezeket mintánként 6 percig egy TopCount szcintillációs számlálón megszámláltuk a háttér levonásával. Az adatokat a cAMP standard görbéhez viszonyítva analizáltuk.

MC-4R

1. Kötődési kísérlet

A membrán kötődési kísérletet használhatjuk a baculovírus/humán MC4R receptor konstrukcióval fertőzött Hi5 rovarsejtekben expresszálódott, klónozott humán MC4R-hez kötődő [^{125}I]NDP-α-MSH kompetitív inhibitorainak azonosítására.

Hi5 sejteket tenyésztünk Express Five SFM rovarsejt közegben (Gibco, 10486-025) szuszpendálva 27 °C-on, folyamatos rázás közben. A Hi5 sejteket az alábbi protokoll szerint fertőzzük meg:

- A sejteket 1 x 10^6 sejt/ml sűrűség mellett 1000 rpm-nél centrifugáljuk (Beckman GS-6KR centrifuga) 10 percig.

- A sejteket eredeti térfogatuk 10 %-ában újra szuszpendáljuk steril 50 ml kúpos centrifugacsőben, amely alumíniumfóliával van borítva. A vírust 3-as MOI (Multiplicity of Infection) értéken adjuk hozzá, és 1 órát enyhe rázás közben szobahőmérsékleten inkubáljuk.

- Ezt a sejt/vírus elegyet a megfelelő térfogatú közeghez adva az eredeti térfogatot kapjuk, és az elegyet 27 °C-on állandó keverés mellett 72 órát inkubáljuk.

- A sejteket 50 ml-es kúpos centrifugacsövekben 1000 rpm-nél 10 percig centrifugáljuk. Az összes kapott pelletet újra szuszpendáljuk 10 ml hideg (4 °C-os) membrán pufferben (25 mmól HEPES, pH 7,4, 140 mmól nátrium-klorid, 1,2 mmól magnézium-klorid, 2,5 mmól kalcium-klorid, 10 μG/ml aprotinin, 10 μG/ml leupeptin) és 10-12 lökettel Dounce szerint homogenizáljuk. Pufferrel 30 ml-re hígítjuk és 18000 rpm mellett 4 °C-on 15 percig centrifugáljuk (Sorvall RC5C centrifuga). A kapott pelletet hideg membrán pufferben az eredeti térfogat ¼-ében újra szuszpendáljuk örvényléssel és leszívással, fecskendő és 27-es méretű tűvel.

Meghatározzuk a protein tartalmat (Bradford, Bio-Rad Protein kísérlet). A membránokat mikrocentrifuga csövekbe adagoljuk és folyékony nitrogénben hirtelen megfagyasztjuk. Felhasználásig –80 °C-on tartjuk.

A membrán kötődési puffer 25 mmól HEPES-ből, pH 7,4, 140 mmól nátrium-kloridból, 1,2 mmól magnézium-kloridból, 2,5 mmól kalcium-kloridból és 0,1 % BSA-ból áll. 0,5 μg membrán proteint tartalmazó 160 μl membrán kötődési puffert hozzáadunk 20 μl, 1,0 nmól [^{125}I]-NDP-α-MSH-hez (végső koncentráció: 0,1 nmól) és 20 μmól konkurens gyógyszerhez vagy pufferhez, és 90 percig 37 °C-on inkubáljuk.

Az elegyet Brandel Microplate 96 szűrőkészülékkel szűrjük, 1 % polietilén-iminben (Sigma) előáztatott, 96-üregű GF/B szűrő alkalmazásával. A szűrőt 20 mmól HEPES-t, pH 7,4, és 5 mmól magnézium-kloridot tartalmazó, üregenként összesen 1 ml-nyi hideg pufferrel négyszer mossuk.

A szűrőt szárítjuk és egy 96-üregű mintalemezbe helyezzük (Wallac, 1450-401). 100 μmól Wallac Optiphase Supermix szcintillációs folyadékot adunk minden üreghez. A tetejét lezárjuk és a lemezeket rázzuk, hogy a szűrőket alaposan eláztassa a folyadék. A lemezeket ezután Wallac Microbeta Trilux szcintillációs és foszforeszkáló számlálón (Model 1450) megszámláljuk. A dózis-reakció görbéket lineáris regressziós analízissel igazítjuk, az IC_{50} értékeket pedig ExcelFit segítségével számítjuk ki.

B. Funkcionális kísérlet

Funkcionális membrán-alapú [^{35}S]GTPγS kötődési kísérleteket végzünk az agonisták és antagonisták megkülönböztetésére.

Membrán előállítása

Humán MC4R-t expresszáló HEK-293 sejteket tenyésztünk minimális esszenciális közegben Earle-féle sókkal és L-glutamáttal (Life Technologies, 11095-080), amely 10 % hő által inaktivált borjú magzati szérumot, 400 μg/ml geneticint és 100 mmól nátrium-piruvátot tartalmaz T175 lombikokban. Az összefolyás elérése után a sejteket eltávolítjuk a szövettenyészetet tartalmazó lombikokból Ca^{2+}- és Mg^{2+}-mentes, foszfátpufferezett, fiziológiás sóoldattal történő öblítéssel (Life Technologies, 14190-144), és 5 perces, 37 °C-on végzett inkubálás után elkülönítjük őket enzimmentes sejt disszociációs pufferrel (Life Technologies, 13151-014). A sejteket centrifugálással összegyűjtjük és 20 mmól HEPES-ből, pH 7,4, 10 mmól EDTA-ból, 10 μg/ml aprotininből és 10 μg/ml leupeptinből álló membránkészítmény pufferben újra szuszpendáljuk. A szuszpenziót politron PT3000-zel 30 másodpercig 20.000 rpm mellett homogenizáljuk és 35.000 g-nél 15 percig 4 °C-on centrifugáljuk. A pelletet újra szuszpendáljuk a membránkészítmény pufferban, és az utolsó centrifugálást megismételjük. A végső pelletet 20 mmól HEPES-t, pH 7,4, 0,1 mmól EDTA-t, 10 μg/ml aprotinint és 10 μg/ml

leupeptint tartalmazó membrántárolási pufferben újra szuszpendáljuk. A protein koncentrációt Bio-Rad módszerrel határozzuk meg (Bio-Rad, 500-0006), és a készítményt 1 mg/ml végső protein koncentrációra hígítjuk. Az alikvótokat felhasználásig –70 °C-on tároljuk.

[^{35}S]GTPγS membrán kötődési kísérlet

A vegyületeket 10 mmól koncentráció mellett DMSO-ban oldjuk és a kívánt koncentrációra hígítjuk egy kísérleti pufferbe. A nem specifikus kötődés meghatározására GTPγS-t állítunk elő 100 μmól koncentráció mellett kísérleti pufferben. A kísérletben a DMSO végső koncentrációja 1 %. A kísérleti puffer 20 mmól HEPES-ből, pH 7,4, 100 mmól nátrium-kloridból, 5 mmól magnézium-kloridból, 0,5 μmól GDP-ből 10 μg/ml szaponinból, 10 μg/ml aprotininből és 10 μg/ml leupeptinből áll. A kísérletben 50 μl tízszeres gyógyszeroldatot, 200 μl membránkészítményt (amely 2-4 μg proteint tartalmaz), 50 μl [^{35}S]GTPγS-t (100.000-150.000 CPM) és 200 μl kísérleti puffert adagolunk 500 μl össztérfogat eléréséhez. A kísérleti elegyet szobahőmérsékleten pontosan 30 percig inkubáljuk. A reakciót Brandel 96-üregű sejtgyűjtő alkalmazásával Whatman GF/B szűrőkön keresztül vákuumban gyorsan leszűrve leállítjuk, majd 20 mmól HEPES-ből, pH 7,4 és 5 mmól magnézium-kloridból álló hideg mosópufferrel négyszer mossuk. A szűrőket levegőn szárítjuk, és minden szűrőhöz 200 μl Wallac, Optiphase Super Mix folyadékszcintillációs koktélt adagolunk. A megkötött radioaktivitást (CPM) Wallac Trilux 1450 MicroBeta folyadékszcintillációval és foszforeszkáló számlálóval határozzuk meg 6 óra múlva.

Adatértelmezés

NDP-α-MSH-t használunk referenciavegyületként, és maximális stimulálását 1 μmól-nál mérjük (Ref. CPM 100 %). Az össz gyógyszertől független kötődést (össz CPM) a vegyületek nélkül

mérjük. A vegyületek által kiváltott reakciót NDP-α-MSH reakció százalékában fejezzük ki. A vegyület dózis reakciógörbéket Excel XL Fit segítségével ábrázoljuk. A görbe teteje jelenti a vegyület tényleges hatását, a maximális stimulálás százalékában kifejezve.

C. Radioligandum kötődési kísérletek

A [^{125}I]-(Nle^4, D-Phe^7)-α-MSH humán melanokortin receptorokhoz való kötődését rekombináns MC4 receptorokat expresszáló Hi5 sejtekből (Hi5-MC4 sejtek) és rekombináns MC3 receptorokat vagy MC5 receptorokat expresszáló HEK-293 sejtekből (HEK-MC3 sejtek, illetve HEK-MC5 sejtek), valamint humán MC1R receptort expresszáló HBL sejtekből nyert membrán homogenátumok segítségével vizsgáltuk. A homogenátumokat (≈0,5 μg protein/üreg)[^{125}I]-(Nle^4,D-Phe^7)-α-MSH-val (100 pM MC4 receptorokkal, illetve 50 pM MC3/5 receptorokkal végzett kísérletekhez) és a kompetitív vegyületek növekvő koncentrációival (DMSO végső koncentrációja = 1 %) inkubáltuk 90 percig 37 °C-on, 25 mmól HEPES-ből (pH 7,4), 140 mmól nátrium-kloridból, 2,5 mmól kalcium-kloridból, 1,2 mmól magnézium-kloridból és 0,1 % BSA-ből álló pufferban (10 μg/ml aprotinint és 10 μg/ml leupeptint adtunk az MC3/5 receptorokkal végzet kísérletekhez). A kísérleteket hideg mosópuffer hozzáadásával leállítottuk (20 mmól HEPES és 5 mmól magnézium-klorid az MC4 receptorokkal végzett kísérleteknél, és 20 mmól HEPES az MC3/5 receptorokkal végzett kísérleteknél. Brandel sejtgyűjtő alkalmazásával üvegszálas szűrőn keresztül szűrést végeztünk (Whatman GF/B-t előzőleg 1 % PEI-ben áztattuk az MC4 receptorok estében vagy 0,5 % PEI-ben az MC3/5 receptorok esetében). A nem specifikus kötődést 1 μmól NDP-α-MSH-sel határoztuk meg.

A következő példák a találmány szerinti vegyületek és kiindulási anyagok további illusztrálását szolgálják, korlátozó jelleg nélkül. Az alábbi rövidítéseket használtuk:

Rövidítések

Boc	=	terc-butoxi-karbonil
CBZ	=	benzil-oxi-karbonil
DEA	=	dietil-amin
DMAP	=	4-dimetil-amino-piridin
DMF	=	N,N-dimetil-formamid
DMSO	=	dimetil-szulfoxid
EDC	=	3-etil-3'-(dimetil-amino)-propil-karbodiimid--hidroklorid
Et	=	etil
EtOH	=	etanol
EtOAc	=	etil-acetát
FMOC	=	fluorenil-metoxi-karbonil
HOBT	=	1-hidroxi-benzotriazol-hidrát
NMM	=	N-metil-morfolin
Me	=	metil
MeOH	=	metanol
mp	=	olvadáspont
Ph	=	fenil
THF	=	tetrahidrofurán
TFA	=	trifluor-ecetsav
tlc	=	vékonyréteg kromatográfia
RT	=	szobahőmérséklet
h	=	óra
HCl	=	sósav
mmól	=	millimól
Et_3N	=	trietil-amin
Et_2O	=	dietil-éter
Na_2SO_4	=	nátrium-szulfát

NaOH = nátrium-hidroxid

LiOH = lítium-hidroxid

CH_2Cl_2 = metilén-klorid

HPLC = nagynyomású folyadékkromatográfia

LRMS = alacsony felbontású tömegspektrometria

A példákban, ha az adatok után felső indexben írt betű található, pl. 3,28a, akkor a betű a HPLC/MS analízishez használt körülményeket jelöli, az alábbiak szerint:

A módszer:

Primesphere C18-HC 4,6 x 30 mm-es oszlop, gradiens idő: 2 perc, időtartam: 1 perc, áramlási sebesség: 4 ml/perc, detektor hullámhossz: 220 nM, A oldószer = 10 % AcCN / 90 % H_2O / 5 mmól NH_4OAc, B oldószer = 90 % AcCN / 10 % H_2O / 5 mmól NH_4OAc, kezdési B % = 0 / befejezési B % = 100;

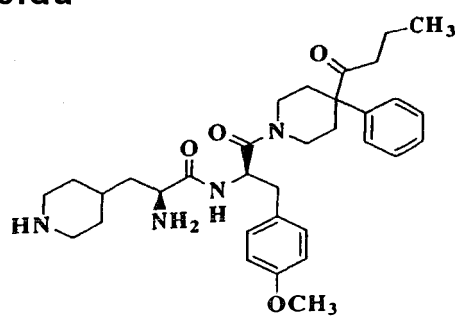
B módszer:

Primesphere C18-HC 4,6 x 30 mm-es oszlop, gradiens idő: 2 perc, időtartam: 1 perc, áramlási sebesség: 4 ml/perc, detektor hullámhossz: 220 nM, A oldószer: 10 % AcCN / 90 % H_2O / 0,1 % TFA, B oldószer: 90 % AcCN / 10 % H_2O / 0,1 % TFA, kezdési B % = 0 / befejezési B % = 100;

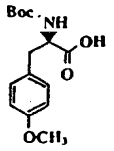
C módszer:

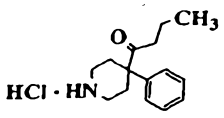
Primesphere C18-HC 4,6 x 30 mm-es oszlop, gradiens idő: 3 perc, időtartam: 1 perc, áramlási sebesség: 4 ml/perc, detektor hullámhossz. 220 nM, A oldószer: 10 % AcCN / 90 % H_2O / 0,1 % TFA, B oldószer: 90 % AcCN / 10 % H_2O / 0,1 % TFA, kezdési B % = 0 / befejezési B % = 100.

1. példa



A lépés: (1A) képletű vegyület

4,9 g, 16,5 mmól N-Boc-D-4-metil-tirozin [], 4,3 g, 22,5 mmól EDC, 3,0 g, 22,5 mmól HOBT, 0,2 g, 0,15 mmól DMAP diklór-metán és DMF 1:1 arányú 50 ml-es elegyével készített oldatához egymás után hozzáadunk 10,5 ml, 75,0 mmól trietil-amint és 4,0 g, 15,0 mmól 4-butanoil-4-fenil-piperidin-hidrogén-kloridot



. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük. 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, és 200 ml 1N sósavval, 200 ml vízzel, 200 ml 0,5 N nátrium-hidroxiddal és 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert ezt követően csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott anyag tisztasága >90 % HPLC szerint, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

B lépés: (1B) képletű vegyület

12,0 mmól (1A) képletű vegyület 30 ml diklór-metán és 2 ml víz elegyével képezett oldatához hozzáadunk 15 ml TFA-t. Az oldatot szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, majd az oldószereket eltávolítjuk. A maradékot feloldjuk 300 ml etil-acetátban, és 200 ml vízzel, 200 ml 0,5 N nátrium-hidroxiddal és 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott anyag, az (1B) képletű vegyület tisztasága HPLC szerint >90 %, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

C lépés: (1C) képletű vegyület

0,33 g, 0,67 mmól Nalfa-Fmoc-3-(4-N-Boc-piperidin)-L-alanin, 0,18 g, 0,92 mmól EDC, 0,09 g, 0,92 mmól HOBT és katalitikus mennyiségű DMAP diklór-metán és DMF 1:1 arányú 5 ml-es elegyével képezett oldatához egymás után hozzáadunk 0,25 ml, 1,8 mmól trietil-amint és 0,25 g, 0,61 mmól (1B) képletű vegyületet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egész éjjel ke-

verjük. 200 ml etil-acetáttal hígítjuk és 200 ml 1N sósavval, 200 ml vízzel, 200 ml 0,5 N nátrium-hidroxiddal és 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítva kapjuk az (1C) képletű vegyületet.

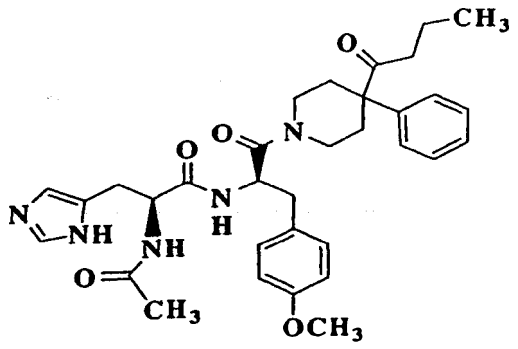
D lépés: (1D) képletű vegyület

Az (1C) képletű vegyületet dietil-amin és diklór-metán 20 %-os elegyével kezeljük, bepároljuk és (1D) képletű vegyületet kapunk.

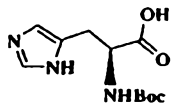
E lépés

Az (1D) képletű vegyületet a B lépésben leírt módon TFA-val kezeljük. Az 1. példa szerinti vegyületet kapjuk, amelyet preparatív HPLC-vel tisztítva 89 %-os tisztaságú vegyület keletkezik HPLC szerint.

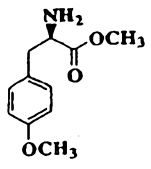
2. példa



A lépés: (2A) képletű vegyület



3,1 g, 12,7 mmól N-Boc-L-hisztidin [ ], 3,6 g, 19,1 mmól EDC, 2,6 g, 19,1 mmól HOBT, 0,16 g, 1,3 mmól DMAP diklór-metán és DMF 1:1 arányú, 50 ml-es elegyével képezett oldatához egymás után hozzáadunk 8,8 ml, 64,0 mmól trietil-amint és 2,9 g, 12,0 mmól D-4-metoxi-fenil-alanin-metilészter-hidrokloridot



.HCl

A reakcióelegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, 200 ml vízzel, 200 ml 0,5 N nátrium-hidroxiddal és 200 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, és az oldószert ezt követően csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott (1A) képletű vegyület tisztasága HPLC szerint >90 %, és a B lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

B lépés: (2B) képletű vegyület

12,0 mmól (2A) képletű vegyület 13 ml 13 ml CH_3OH-val készített oldatához 13 ml, 2N nátrium-hidroxidot adva a nátrium-hidroxid végső koncentrációját ≈1 N-re állítjuk. Az oldatot szobahőmérsékleten 2 órát keverjük, majd 100 ml vízzel hígítjuk. A vizes fázist 2x100 ml dietil-éterrel extraháljuk, és a szerves anyagot eldobjuk. A vizes fázist 6N sósavval pH ≈ 2-re állítjuk és 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, és az oldószert ezt követően csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott (2B) képletű vegyület fehér szilárd anyag, amelynek tisztasága HPLC szerint >90 %. Ezt az intermediert a C lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

C lépés: (2C) képletű vegyület

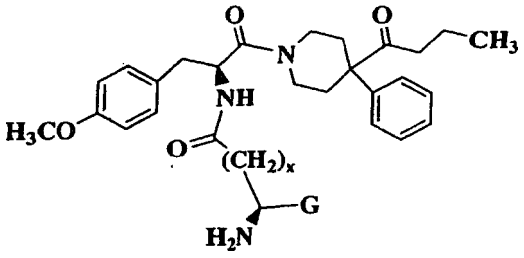
0,5 g, 1,1 mmól (2B) képletű vegyület, 0,3 g, 1,6 mmól EDC, 0,22 g, 1,6 mmól HOBT és 0,13 g, 1,1 mmól DMAP 25 ml diklórmetános oldatához egymás után hozzáadunk 0,8 ml, 5,5 mmól trietil-amint és 0,35 g, 1,3 mmól 4-butiril-4-fenil-piperidin-hidrokloridot. A reakcióelegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, 100 ml, 0,5 N sósavval, 100 ml vízzel, 100 ml, 0,5 N nátrium-hidroxiddal és 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott

(1C) képletű vegyület tisztasága HPLC szerint >90 %, és a D lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

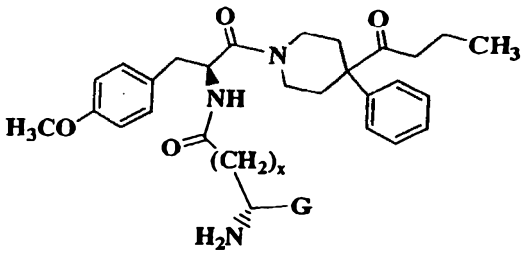
D lépés: (2D) képletű vegyület

1,1 mmól Boc-védett (2C) képletű vegyület 20 ml diklórmetán és 1 ml víz elegyével készített oldatához hozzáadunk 10 ml TFA-t. Az oldatot szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, majd az oldószereket eltávolítjuk. A nyers reakcióelegyet preparatív HPLC-vel tisztítva (2D) képletű vegyületet kapunk, amelynek tisztasága HPLC szerint >95 %. HPLC (perc) = 2,5, MS $(M+H)^+$ = 546,4.

3-43. példa



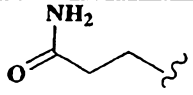
(A)

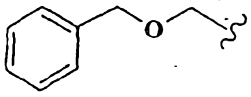
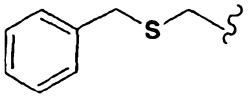
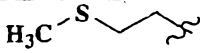
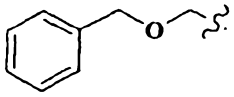
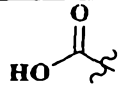
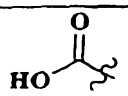
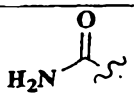
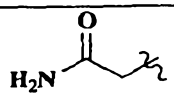
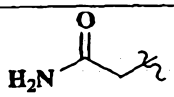
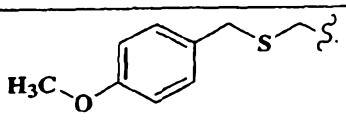
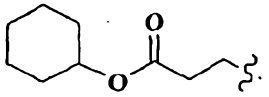
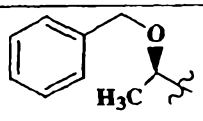
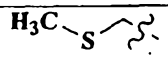
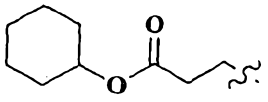


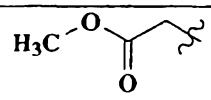
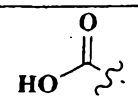
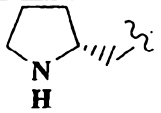
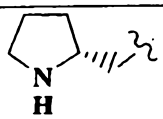
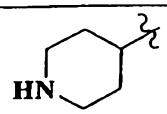
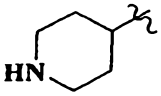
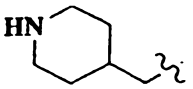
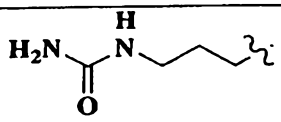
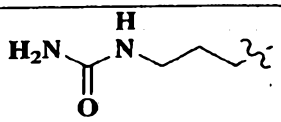
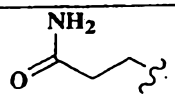
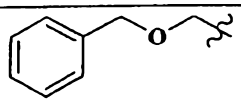
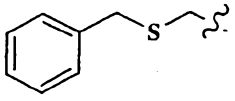
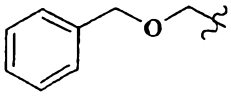
(B)

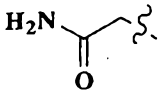
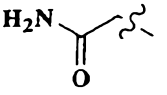
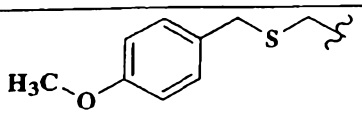
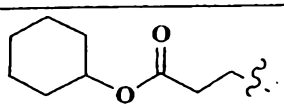
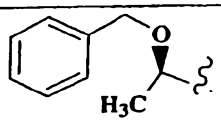
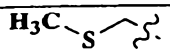
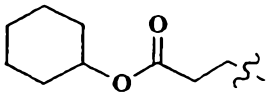
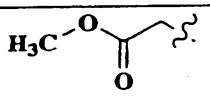
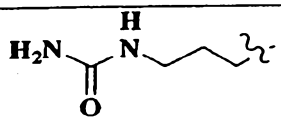
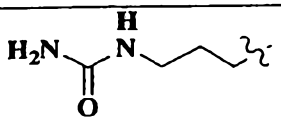
Az (A) és (B) általános képletű vegyületeket, ahol G és x jelentése az 1. táblázatban megadott, a 2. példánál leírt eljárást követve állítjuk elő.

1. táblázat

Pl. szám	Vegyület	x	G	Tisztaság (%)	HPLC ret. idő (perc)	Tömeg (M+H)
3	B	0		87	2,6	537,21

4	B	0		80	3,6	586,5
5	A	0		83	3,7	602,46
6	A	0		78	3,4	540,43
7	A	0		85	3,1	586,23
8	B	0		93	3,0	505,35
9	B	1		85	2,7	524,22
10	B	2		84	2,7	538,24
11	B	2		100	2,7	537,28
12	B	0		92	2,6	523,17
13	A	0		93	2,6	523,35
14	A	0		78	3,1	632,18
15	A	0		83	3,3	620,37
16	A	0		95	3,1	600,24
17	A	0		94	2,8	526,05
18	A	0		78	3,2	620,26

19	A	0		96	2,7	538,23
20	A	2		81	2,7	538,14
21	A	0		91	2,5	549
22	B	0		86	2,56	549,31
23	A	0		88	2,49	549,3
24	B	0		91	2,52	549,31
25	B	0		89	2,53	563,42
26	A	0		78	2,62	566,29
27	B	0		83	2,67	566,31
28	B	0		87	2,6	537,21
29	B	0		80	3,6	586,5
30	A	0		83	3,7	602,46
31	A	0		78	3,4	540,43
32	A	0		85	3,1	586,23

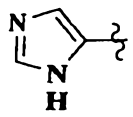
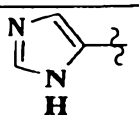
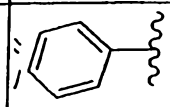
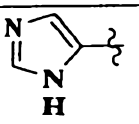
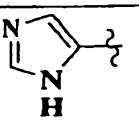
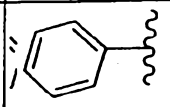
33	B	0		93	3,0	505,35
34	B	0		92	2,6	523,17
35	A	0		93	2,6	523,35
36	A	0		78	3,1	632,18
37	A	0		83	3,3	620,37
38	A	0		95	3,1	600,24
39	A	0		94	2,8	526,05
40	A	0		78	3,2	620,26
41	A	0		96	2,7	538,23
42	A	0		78	2,62	566,29
43	B	0		83	2,67	566,31

44-48. példa

(Ig) általános képletű vegyület

Az (Ig) általános képletű vegyületeket, ahol W, y és R_{15} jelentése a 2. táblázatban megadott, a 2. példában leírt eljárással megegyező módon vagy ahhoz hasonlóan állítjuk elő.

2. táblázat

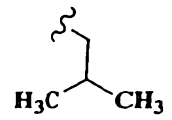
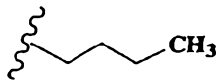
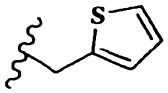
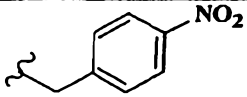
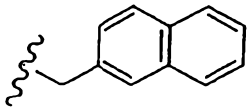
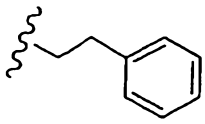
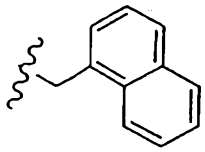
Pl. szám	W	y	R_{19}	R_{30}	Tisztaság (%)	HPLC ret.idő (perc)	MS (M+H)
44		1	–CH_3	–OCH_3	94	2,71	588
45		1		–OCH_3	96	2,97	650,27
46		1	–CH_3	Cl	96	-	593
47		1		Cl	90	-	655
48	NH_2	3	–CH_3	–OCH_3	80	2,67	565,29

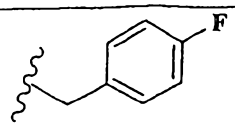
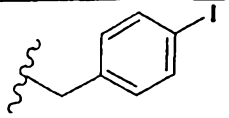
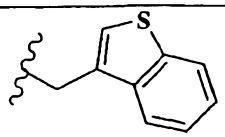
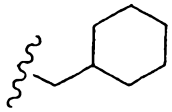
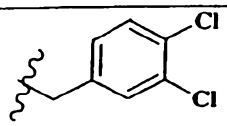
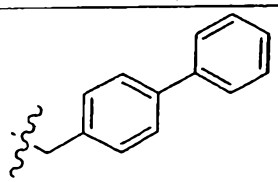
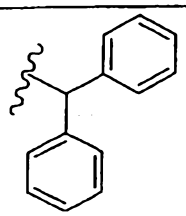
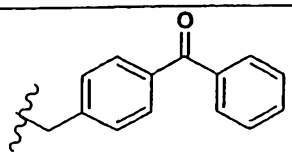
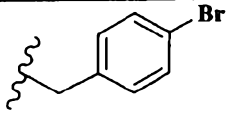
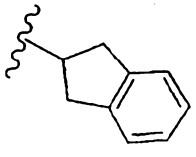
49-84. példa

(Ih) általános képletű vegyület

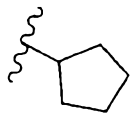
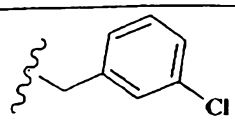
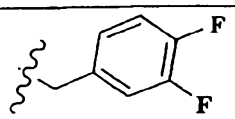
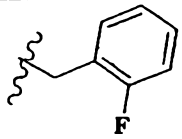
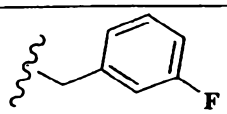
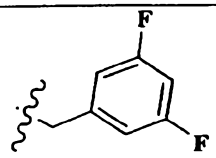
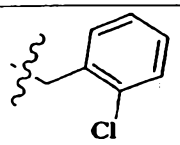
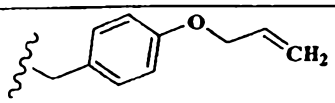
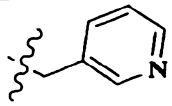
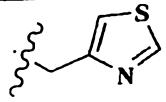
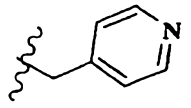
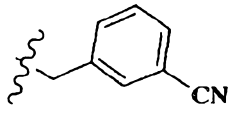
Az (Ih) általános képletű vegyületeket, ahol R_2 jelentése a 3. táblázatban megadott, a 2. példa analógiájára állítjuk elő.

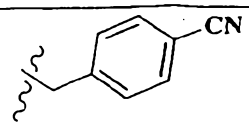
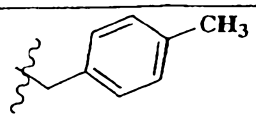
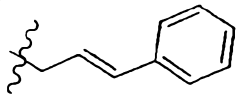
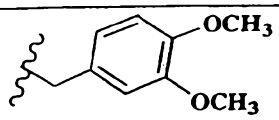
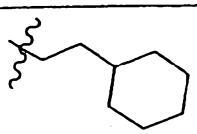
3. táblázat

Példa-szám	R_2	Tiszta-ság (%)	HPLC ret.idő (perc)	Tö-meg (M+H)
49		79	3,2	524,39
50		84	3,3	524,39
51		80	3,2	564,28
52		81	3,1	603,34
53		93	3,5	608,37
54		84	3,4	572,34
55		86	3,5	608,37

56		85	3,3	576,31
57		96	3,5	684,22
58		72	3,5	614,34
59		88	3,6	564,37
60		85	3,6	626,27
61		92	3,7	634,38
62		91	3,5	634,38
63		71	3,4	662,34
64		92	3,5	636,26
65		87	3,4	584,35

25826

66		84	3,3	536,38
67		86	3,4	592,32
68		84	3,3	594,33
69		83	3,3	576,31
70		84	3,3	576,31
71		80	3,4	594,31
72		89	3,4	592,31
73		78	3,5	614,39
74		83	2,5	559,32
75		82	2,9	565,27
76		82	2,5	559,31
77		79	3,0	583,32

78	H	81	2.7	468,29
79	$-CH_3$	84	2,8	482,31
80		85	3,0	583,33
81		80	3,4	572,33
82		75	3,4	584,33
83		88	3,0	618,37
84		86	3,8	578,38

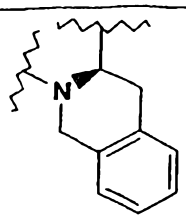
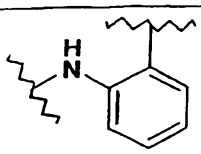
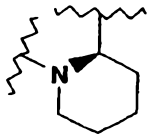
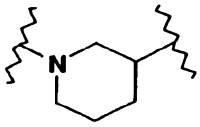
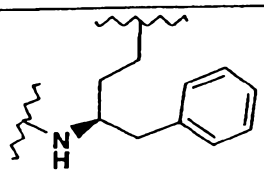
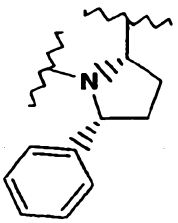
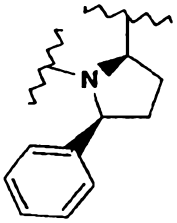
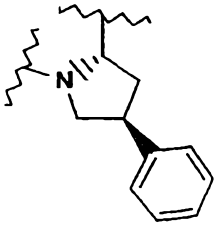
85-93. példa

(Ii) általános képletű vegyület

Az (Ii) általános képletű vegyületeket, ahol A jelentése a 4. táblázatban megadott, a 2. példa szerinti eljárás analógiájára állítjuk elő.

4. táblázat

Példa-szám	A	Tisztaság (%)	HPLC ret.idő (perc)	Tömeg (M+H)
85	$-CH_2CH_2-$	76	2,7	482,32

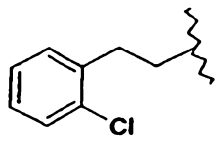
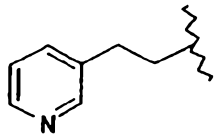
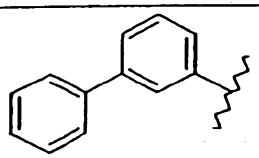
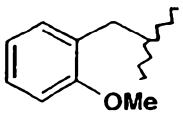
86		71	3,2	570,32
87		80	3,1	530,32
88		73	3,0	522,38
89		87	2,9	522,38
90		76	3,3	586,36
91		80	3,2	584,34
92		71	3,4	584,33
93		83	3,4	584,35

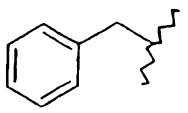
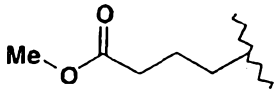
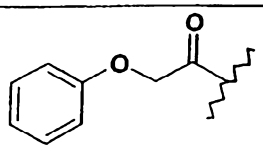
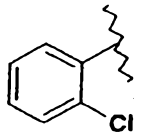
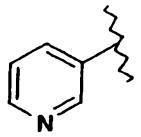
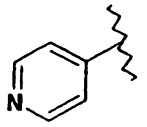
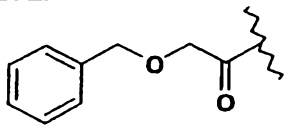
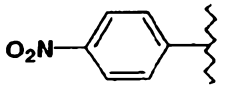
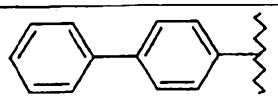
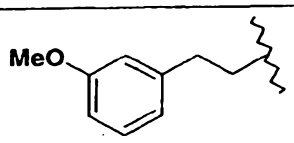
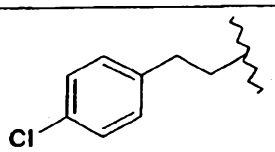
94-145. példa

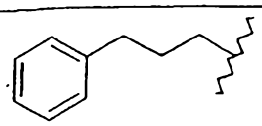
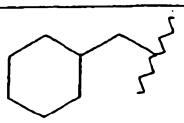
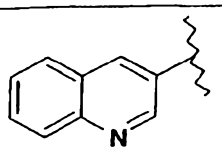
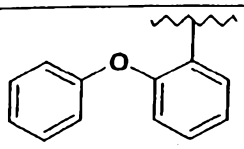
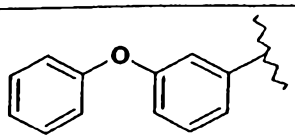
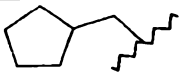
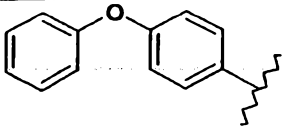
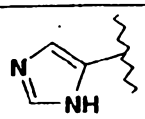
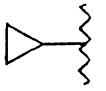
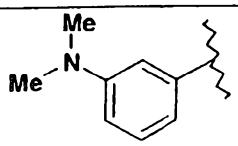
(Ij) általános képletű vegyület

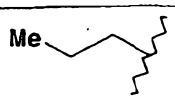
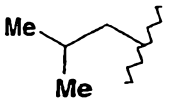
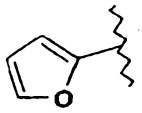
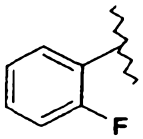
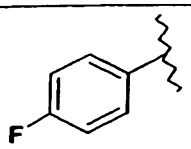
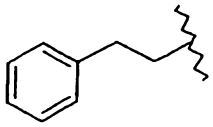
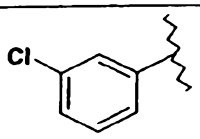
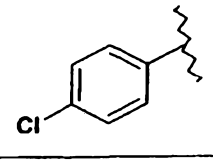
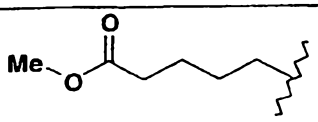
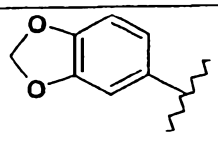
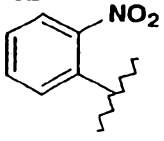
Az (Ij) általános képletű vegyületeket, ahol R_{19} jelentése az 5. táblázatban megadott, az 1. és 2. példákban leírt eljárások analógiájára állítjuk elő.

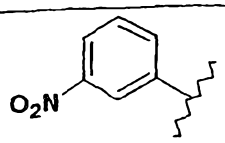
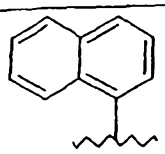
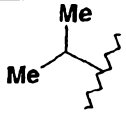
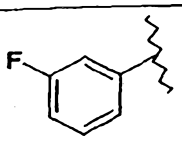
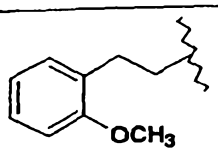
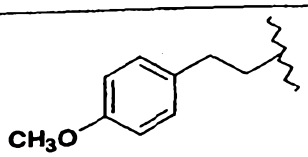
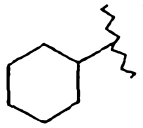
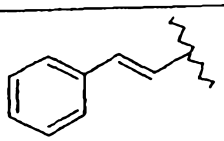
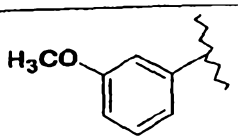
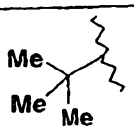
5. táblázat

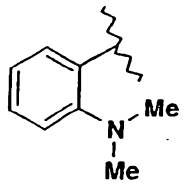
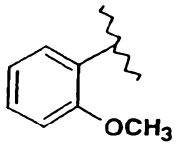
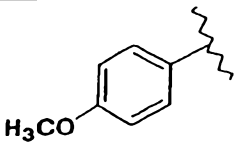
Példaszám	R_{19}	Tisztaság (%)	HPLC ret.idő (perc)	Tömeg (M+H)
94		84	3,59	729,4
95		90	2,84	695,9
96		80	3,72	743
97		88	3,43	710,9

98		81	3,37	680,9
99		80	3,21	690,9
100		82	3,43	696,9
101		84	3,53	701,3
102		85	3,02	667,9
103		84	2,97	667,9
104		85	3,49	710,9
105		85	3,41	711,9
106		81	3,7	743
107		76	3,46	724,9
108		85	3,61	729,4

109		75	3,58	708,9
110		75	3,61	686,9
111		80	3,27	717,9
112		80	3,6	759
113		81	3,72	759
114		75	3,52	672,9
115		90	3,08	604,8
116		75	3,73	759
117		75	3,16	618,8
118		85	2,89	656,8
119		75	3,2	630,8
120		75	3,12	709,9

121		80	3,24	632,9
122		90	3,36	646,9
123		78	3,2	656,8
124		90	3,32	684,9
125		73	3,4	684,9
126		79	3,45	694,9
127		75	3,35	701,3
128		80	3,54	701,3
129		75	3,27	704,9
130		81	3,33	710,9
131		75	3,25	711,9

132		88	3,39	711,9
133		84	3,5	716,9
134		80	3,25	632,9
135		80	3,41	684,9
136		77	3,51	724,9
137		80	3,43	724,9
138		75	3,51	672,9
139		80	3,49	692,9
140		75	3,39	696,9
141		90	3,36	646,9
142		90	3,41	658,9

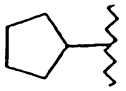
143		90	2,96	709,9
144		80	3,35	696,9
145		90	3,36	696,9

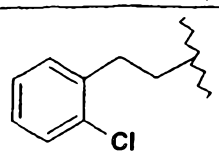
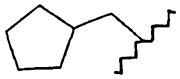
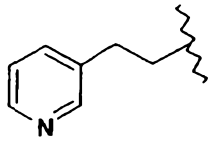
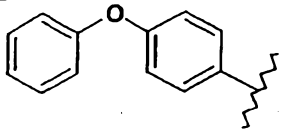
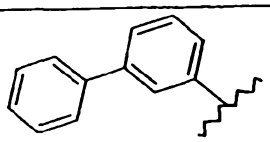
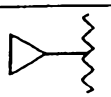
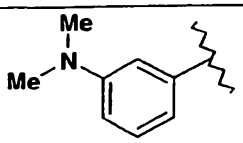
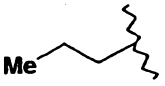
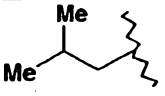
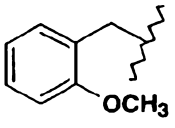
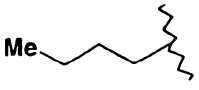
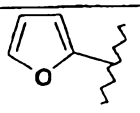
146-200. példa

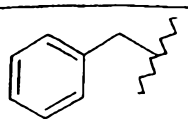
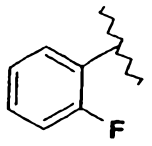
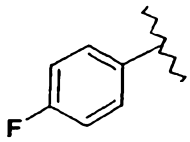
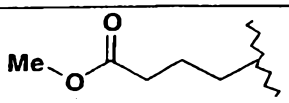
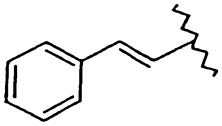
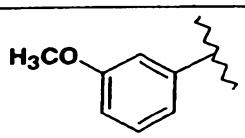
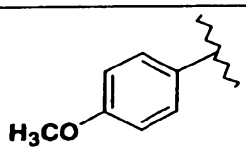
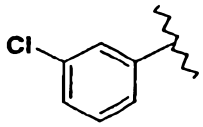
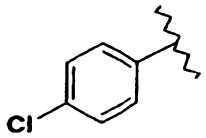
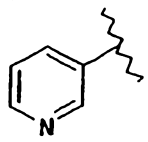
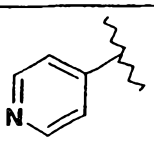
(Ik) általános képletű vegyület

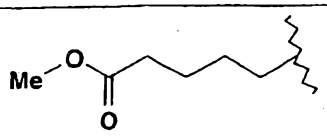
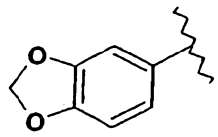
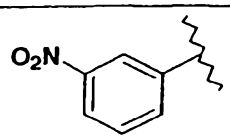
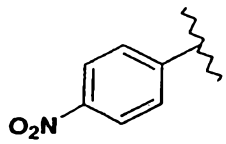
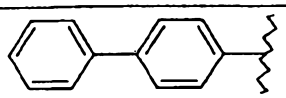
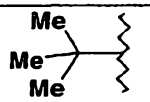
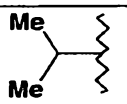
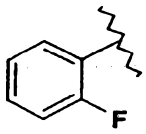
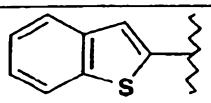
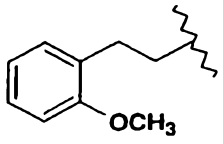
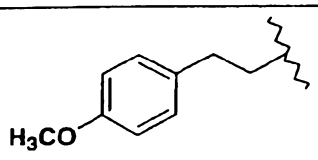
Az (Ik) általános képletű vegyületeket, ahol R_{19} jelentése a 6. táblázatban megadott, az 1. példa szerinti eljárás analógiájára állítjuk elő.

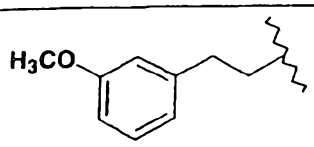
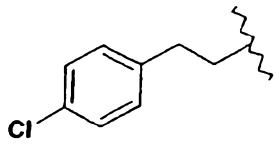
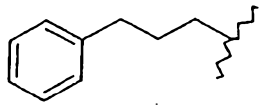
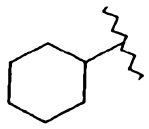
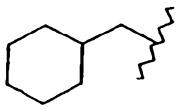
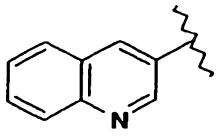
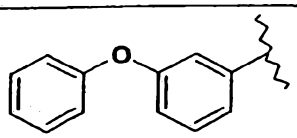
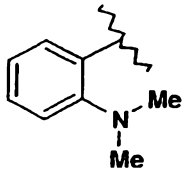
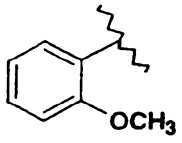
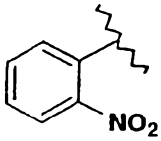
6. táblázat

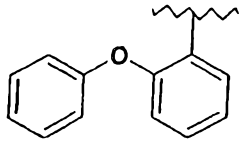
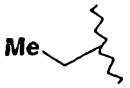
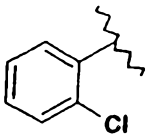
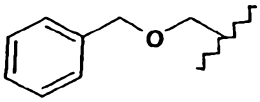
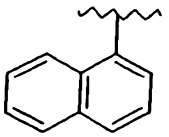
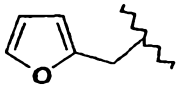
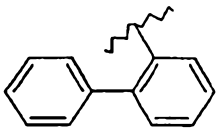
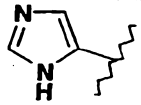
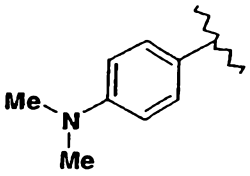
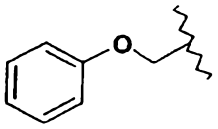
Példaszám	R_{19}	Tisztaság (%)	HPLC ret.idő (perc)	Tömeg (M+H)
146		80	3,36	642,4

147		70	3,56	712,3
148		75	3,47	656,4
149		76.5	2,83	679,3
150		75.7	3,69	742,3
151		75.1	3,68	726,4
152		80	3,18	614,4
153		72.6	3,11	693,4
154		75	3,23	616,4
155		80	3,31	630,4
156		72	3,39	694,4
157		75	3,33	630,4
158		90	3,16	640,4

159		85	3,32	664,4
160		80.4	3,28	668,3
161		78.2	3,36	668,3
162		70	3,17	674,4
163		75	3,45	676,4
164		75	3,36	680,3
165		75	3,33	680,3
166		75.3	3,49	684,3
167		76.1	3,5	684,3
168		80	3,01	651,3
169		85	2,96	651,3

170		70	3,24	688,4
171		79.4	3,3	694,3
172		82.9	3,34	695,3
173		83.7	3,37	695,3
174		75	3,66	726,4
175		75	3,31	630,4
176		70	3,21	616,4
177		79.6	3,36	668,3
178		85	3,52	706,3
179		70	3,47	708,4
180		70	3,42	708,4

181		70	3,43	708,4
182		70	3,59	712,4
183		75.5	3,54	692,4
184		75	3,46	656,4
185		72	3,56	670,4
186		72	3,25	701,4
187		76.3	3,68	742,4
188		90	2,95	693,4
189		90	3,32	680,3
190		90	4,33	695,3

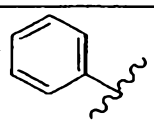
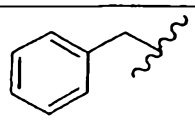
191		90	3,57	742,3
192		90	3,13	602,3
193		90	3,29	684,3
194		90	3,44	694,3
195		92	3,45	700,4
196		90	3,26	670,3
197		90	3,53	726,3
198		90	4,33	640,3
199		90	3,33	693,4
200		90	3,37	680,3

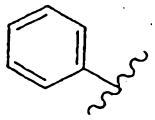
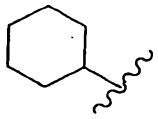
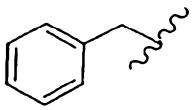
201-215. példa

(II) általános képletű vegyület

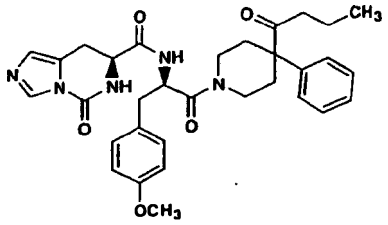
Az (II) általános képletű vegyületeket, ahol J és R_{19} jelentése a 7. táblázatban megadott, az 1. példában leírt eljárás analógiájára állítjuk elő. A 201-205. és 213-215. példáknál az utolsó lépésben a (2D) képletű vegyületet DCM-ben feloldjuk és 1,2 ekvivalens megfelelő szulfonil-kloriddal vagy klórhangyasavval reagáltatjuk 3 ekvivalens gyantához kötött morfolin jelenlétében (Argonaut Technologies), szobahőmérsékleten egész éjjel. Szűrés és bepárlás után a maradékot RP-preparatív HPLC-vel tisztítjuk. A 206-212. példáknál az utolsó lépésben a (2D) képletű vegyületet 1,1 ekvivalens megfelelő izocianát toluolos elegyében reagáltatjuk egész éjjel szobahőmérsékleten. Bepárlás után a maradékot RP-preparatív HPLC-vel tisztítjuk.

7. táblázat

Példa-szám	J	R_{19}	Tisztaság (%)	HPLC ret.idő (perc)	Tömeg (M+H)
201	$-SO_2-$	$-CH_3$	86	3,03	623,8
202	$-SO_2-$	$-CH_2CH_3$	80	3,10	637,8
203	$-SO_2-$	$-CH_2CH_2CH_3$	95	3,20	651,8
204	$-SO_2-$		95	3,22	685,8
205	$-SO_2-$		95	3,32	699,9
206	-C(=O)NH-	$-CH_2CH_3$	92	3,12	616,8
207	-C(=O)NH-	$-CH_3$	80	3,05	602,7
208	-C(=O)NH-	$-CH(CH_3)(CH_3)$	95	3,22	630,8

209	-C(=O)NH-	$-CH_2CH_2CH_3$	95	3.23	630.8
210	-C(=O)NH-		95	3,36	664,8
211	-C(=O)NH-		95	3,46	670,9
212	-C(=O)NH-		95	3,36	678,8
213	$-CO_2-$	$-CH_2CH_2CH_3$	94	3,69	631,8
214	$-CO_2-$	$-CH_3$	91	3,47	603,7
215	$-CO_2-$	$-CH_2CH_3$	90	3,56	617,8

216. példa



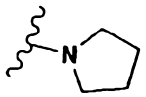
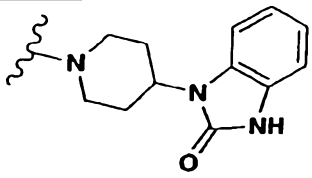
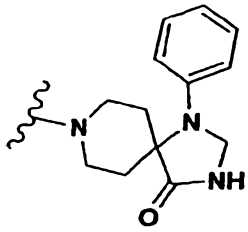
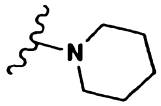
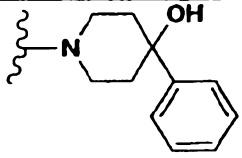
A 216. példa szerinti vegyületet a 2. példa szerinti eljárás analógiájára állítjuk elő. Az utolsó lépésben a (2D) képletű vegyületet 1,2 ekvivalens klórhangyasav-fenilészter DCM-es elegyével reagáltatjuk 3 ekvivalens gyantához között morfolin jelenlétében. Szűrés és bepárlás után a maradékot RP-preparatív HPLC-vel tisztítjuk. Tisztaság = 98 %, HPLC retenciós idő (perc) = 3,42, MS $(M+H)^+$ = 572.

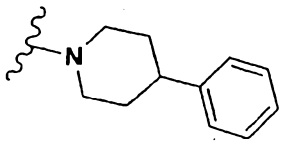
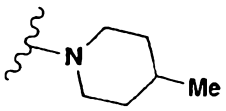
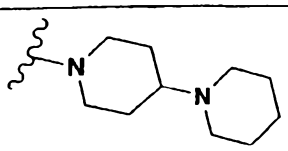
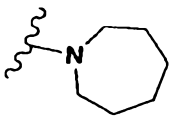
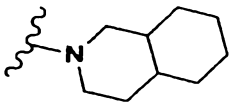
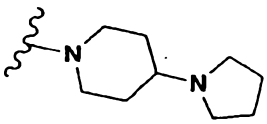
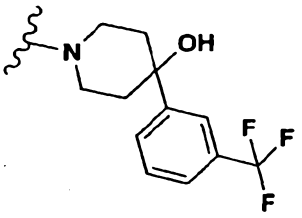
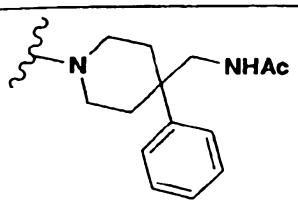
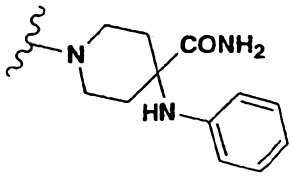
217-311. példa

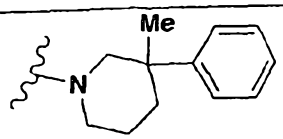
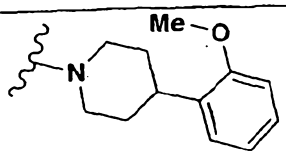
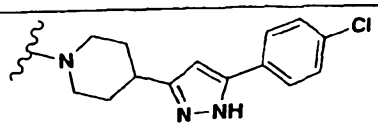
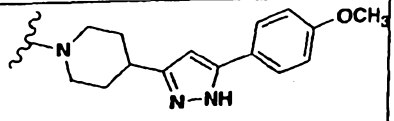
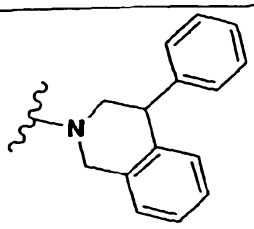
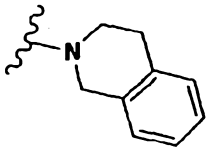
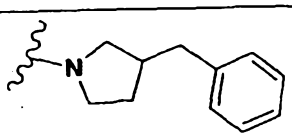
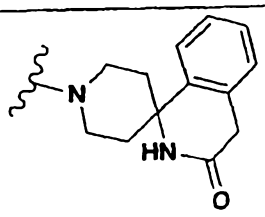
(Im) általános képletű vegyület

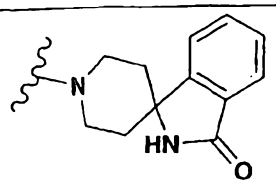
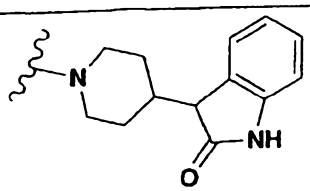
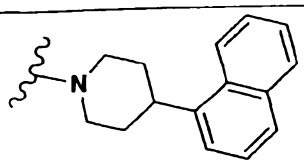
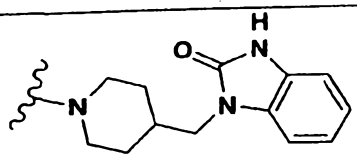
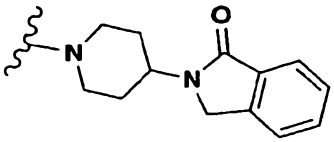
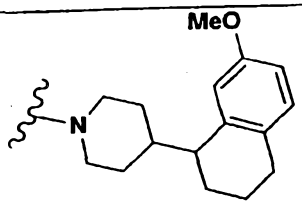
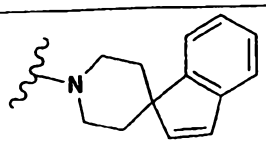
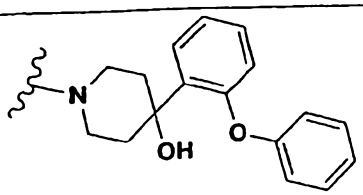
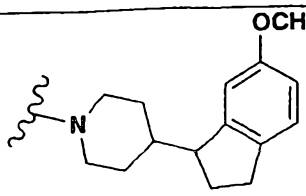
Az (Im) általános képletű vegyületeket, ahol E jelentése a 8. táblázatban megadott, az 1. példában leírt eljárás analógiájára állítjuk elő.

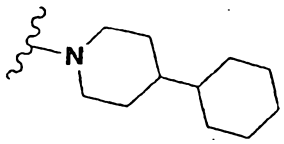
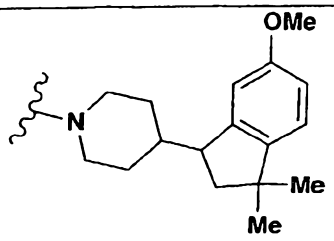
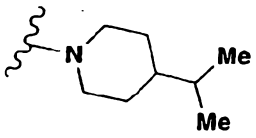
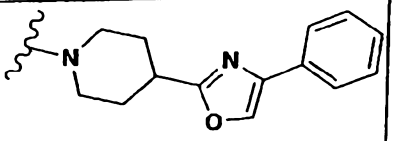
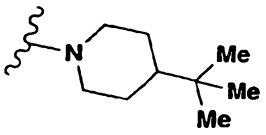
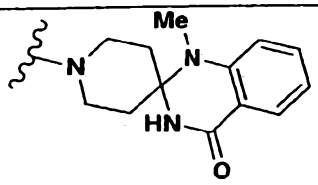
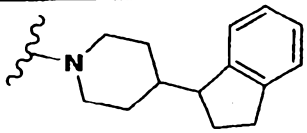
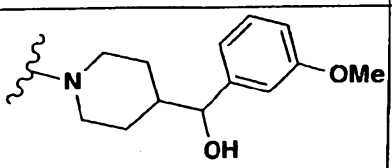
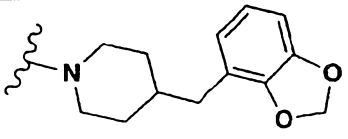
8. táblázat

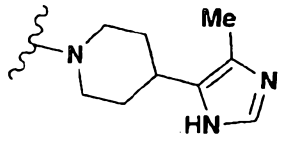
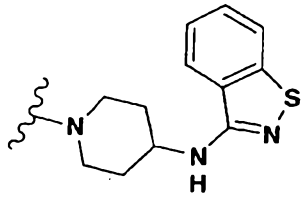
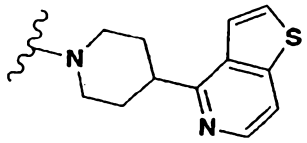
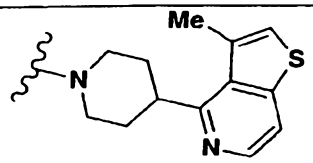
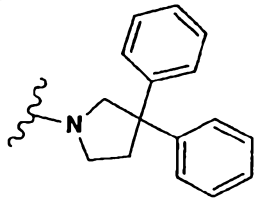
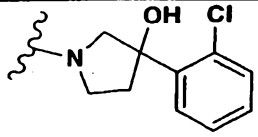
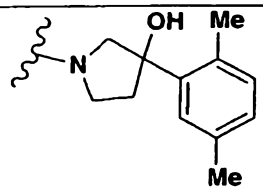
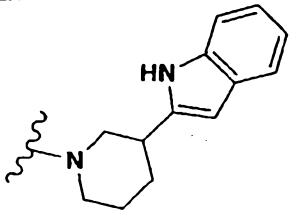
Példaszám	E	Tisztaság (%)	HPLC ret.idő (perc)	Tömeg (M+H)
217		88,9%	2,2	427,5
218		87,4%	2,6	573,7
219		74,0%	2,6	587,7
220		92,7%	2,4	441,5
221		78,6%	2,6	533,6

222		80,6%	3,0	517,6
223		85,5%	2,7	455,6
224		96,0%	1,7	524,7
225		88,4%	2,6	455,6
226		80,8%	3,1	495,6
227		92,0%	1,6	510,6
228		80,9%	3,1	601,6
229		85,4%	2,7	588,7
230		86,2%	2,5	575,7

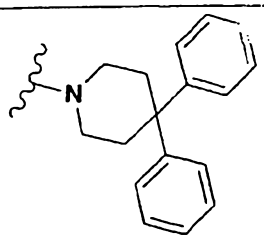
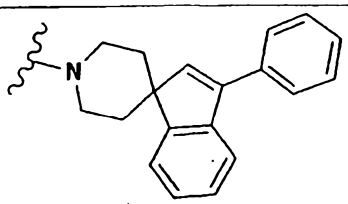
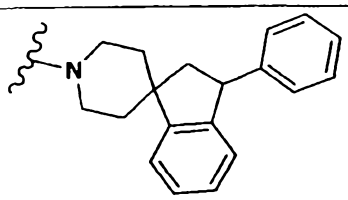
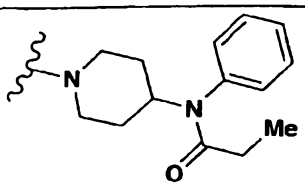
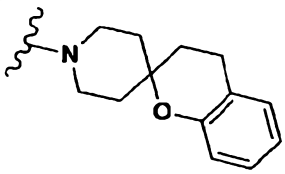
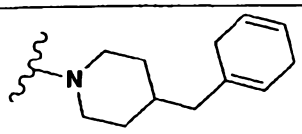
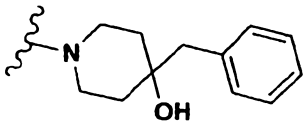
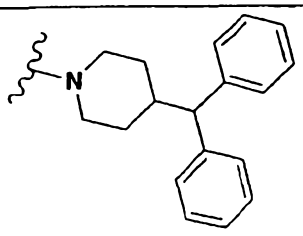
231		88,3%	3,2	531,7
232		86,5%	3,1	547,7
233		85,4%	3,2	618,1
234		87,2%	2,8	613,7
235		92,3%	3,3	565,7
236		85,2%	2,8	489,6
237		85,6%	3,0	517,6
238		93,0%	2,6	572,7

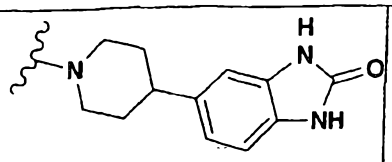
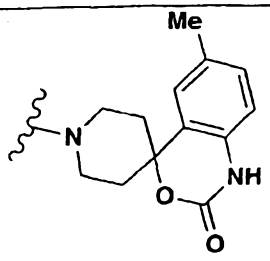
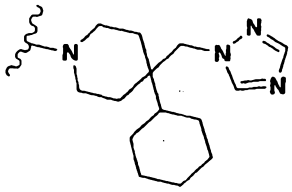
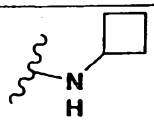
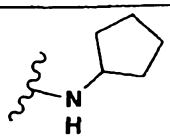
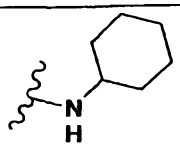
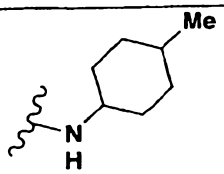
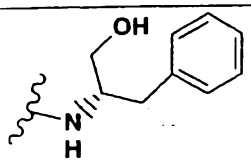
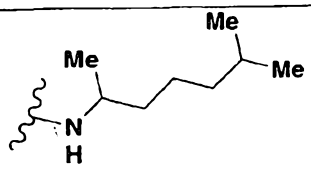
239		89,3%	2,5	558,6
240		81,3%	2,6	572,7
241		80,6%	3,4	567,7
242		84,8%	2,7	587,7
243		87,7%	2,6	572,7
244		93,2%	3,5	601,7
245		86,7%	3,2	541,7
246		84,7%	3,2	625,7
247		89,6%	3,4	587,7

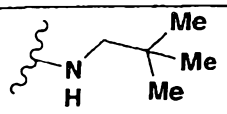
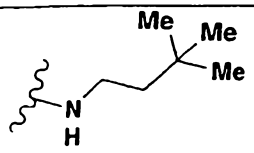
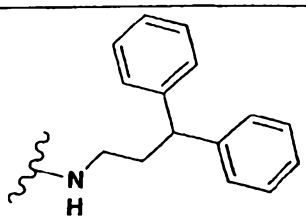
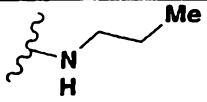
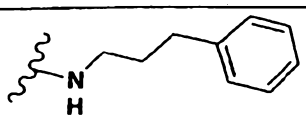
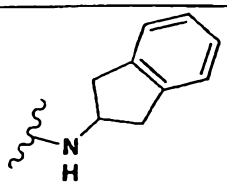
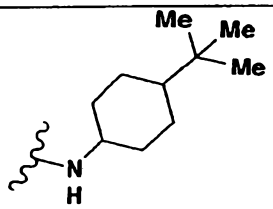
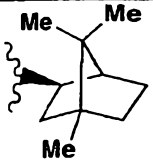
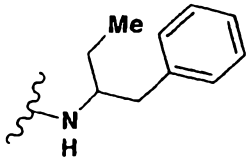
248		84,2%	3,5	523,7
249		90,1%	3,6	615,8
250		80,0%	3,1	483,6
251		86,2%	3,0	584,7
252		82,3%	3,2	497,6
253		71,0%	2,6	587,7
254		91,1%	3,4	557,7
255		82,6%	2,7	577,7
256		81,5%	3,2	575,7

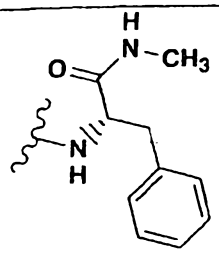
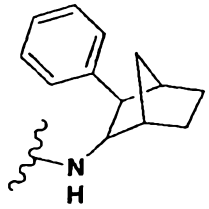
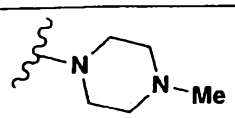
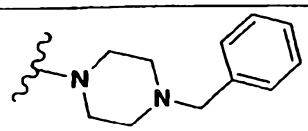
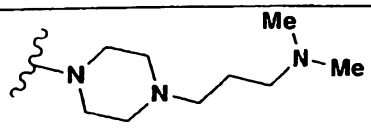
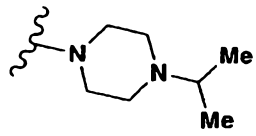
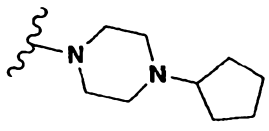
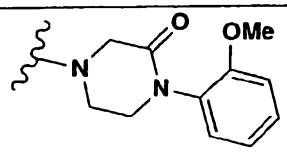
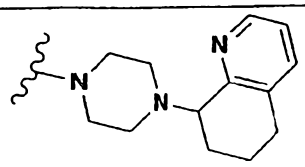
257		80,4%	1,8	521,6
258		79,7%	2,9	589,7
259		93,0%	2,0	574,7
260		91,0%	2,3	589,7
261		93,4%	3,3	579,7
262		79,8%	3,0	554,0
263		71,0%	3,2	547,7
264		77,6%	3,3	556,7

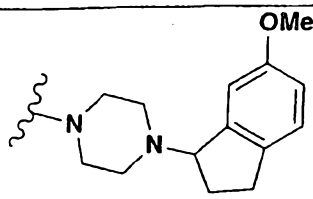
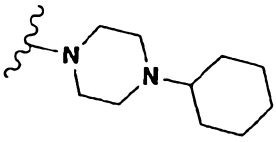
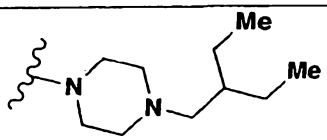
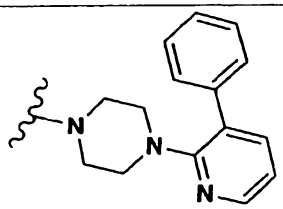
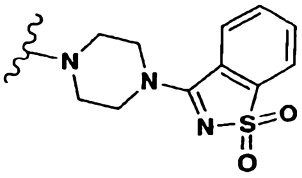
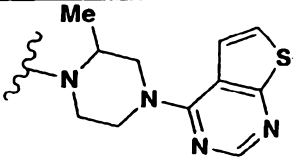
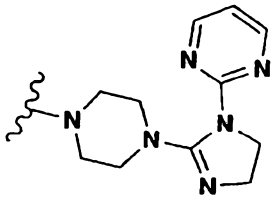
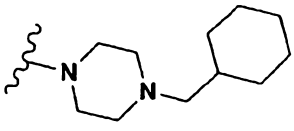
35826

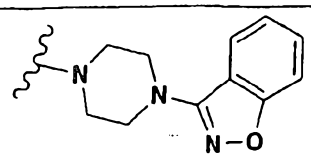
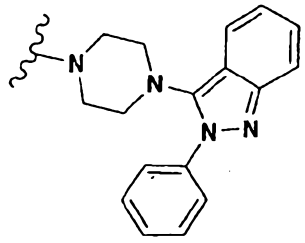
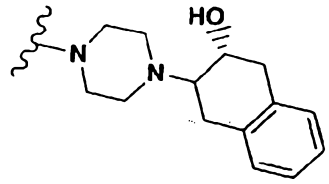
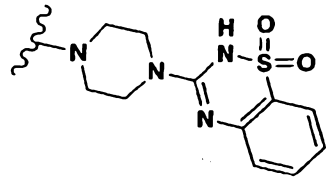
265		85,8%	3,6	607,8
266		95,0%	3,8	617,8
267		91,4%	3,7	619,8
268		84,7%	3,0	588,7
269		92,5%	3,4	559,7
270		82,4%	3,5	533,7
271		86,4%	3,0	547,7
272		94,0%	3,6	607,8

273		75,0%	2,0	574,6
274		82,0%	2,9	588,7
275		88,4%	3,2	604,8
276		86,0%	2,3	427,5
277		88,7%	2,5	441,5
278		88,7%	2,7	455,6
279		88,7%	3,0	469,6
280		74,8%	2,6	507,6
281		88,5%	3,3	485,6

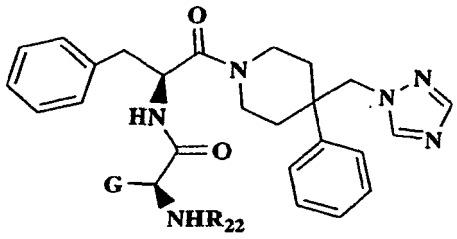
282		81,2%	2,6	443,5
283		86,0%	2,9	457,6
284		90,2%	3,3	567,7
285		80,0%	2,1	415,5
286		79,0%	2,9	491,6
287		86,0%	2,8	489,6
288		90,3%	3,5	511,7
289		88,1%	3,3	509,7
290		78,2%	3,0	505,6

291		89,2%	2,5	534,6
292		80,0%	3,4	543,7
293		85,5%	1,3	456,5
294		87,9%	1,9	532,6
295		78,3%	1,4	527,7
296		94,0%	1,4	484,6
297		86,5%	1,7	510,6
298		95,5%	2,3	562,6
299		75,0%	1,9	573,7

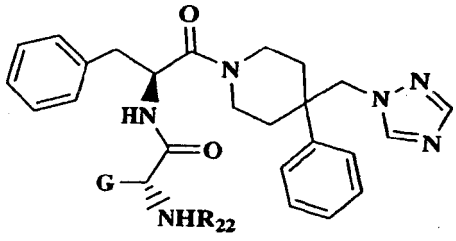
300		87,8%	2,2	588,7
301		84,9%	1,9	524,7
302		75,4%	2,1	526,7
303		91,8%	2,5	595,7
304		78,1%	2,0	607,7
305		90,5%	2,2	590,7
306		91,0%	1,9	588,7
307		83,1%	2,2	538,7

308		88,7%	2,9	559,6
309		89,3%	3,1	634,7
310		90,1%	2,4	588,7
311		88,4%	2,4	622,7

312-316. példa



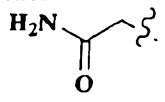
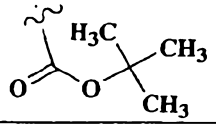
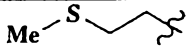
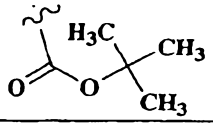
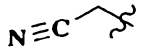
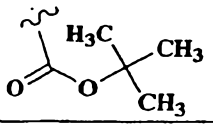
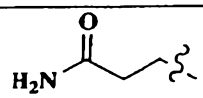
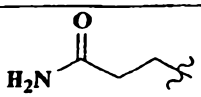
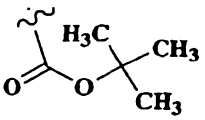
A



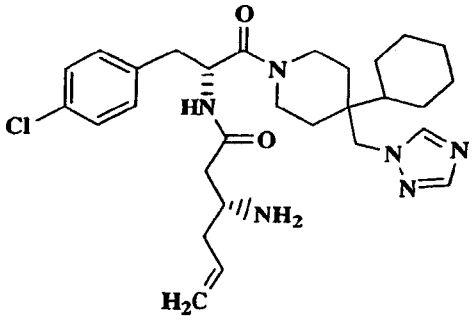
B

Az A vagy B általános képletű vegyületeket, ahol G és R_{22} jelentése a 9. táblázatban megadott, az 1. példa szerinti eljárás analógiájára állítjuk elő.

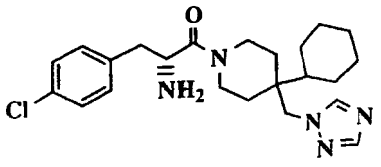
9. táblázat

Pl. szám	Vegyület	G	R_{22}	Tisztaság (%)	HPLC ret.idő (perc)	Tömeg (M+H)
312	A			82,0%	3,8	644,44
313	A			80,0%	4,1	661,43
314	B			91,0%	3,9	626,42
315	A			89,0%	3,4	600,41
316	B			94,1%	3,8	658,44

317. példa



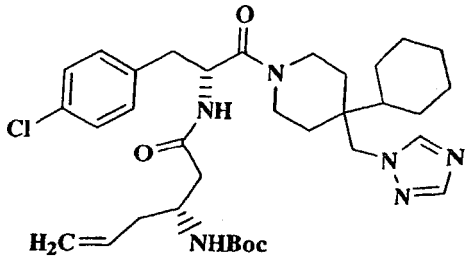
A lépés: (317A) vegyület

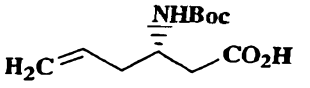


A 317A. vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a kereskedelemben kapható N-BOC-D-4-klór-fenil-alanint és 4-ciklohexil-4-

[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperidint kondenzálunk, majd a BOC védőcsoportját eltávolítjuk a WO 00/74679 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt módszerrel.

B lépés: (317B) vegyület



A 317A. vegyület és a  képletű aminosav 12 ml DCM-es oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 736 mg, 3,8 mmól 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimidet és 518 mg, 3,8 mmól HOBt-t. Az elegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük, és hozzáadunk 15 ml telített ammónium-klorid oldatot. Az elválasztott vizes fázist 3x25 ml DCM-mel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepárolva 317B. vegyületet kapunk, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használunk fel. HPLC (oszlop: Combiscreen C8 S-5 4,6 x 50 mm; áramlási sebesség: 4 ml/perc; oldószer-rendszer: 0-100 % B 4 perc múlva, A oldószer: 10 % CH_3CN – 90 % H_2O – 0,1 % TFA; B oldószer: 90 % CH_3CN – 10 % H_2O – 0,1 % TFA; UV: 220 nm): retenciós idő: 2,40 perc, tisztaság: 99,2 %. HPLC (oszlop: Luna CN 4,6 x 30 mm; áramlási sebesség: 4 ml/perc; oldószer-rendszer: 0-100 B 4 perc múlva, A oldószer: 10 % CH_3CN – 90 % H_2O – 5 mmól NH_4OAc, B oldószer: 90 % CH_3CN – 10 % H_2O – 5 mmól NH_4OAc; UV: 220 nm): retenciós idő: 3,06 perc, tisztaság: 100 %. HPLC / MS (oszlop: YMC ODS-A C18 4,6 x 50 mm; áramlási sebesség: 4 ml/perc; oldószer-rendszer: 0-100 % 2 perc múlva, A oldószer: 10 % CH_3CN – 90 % H_2O – 5 mmól NH_4OAc, B oldószer: 90 % CH_3CN – 10 % H_2O – 5 mmól NH_4OAc; UV: 220

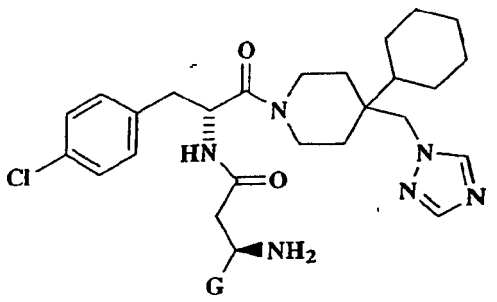
nm; Micromass ZMD 2000, ESI): retenciós idő: 1,81 perc, tisztaság: 98,8 %, MS poz. m/z 541 $(M+H)^+$; MS (Finigan TSQ 7000, ESI) m/z 541 $(M+H)^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm (két rotamer 1,8:1 arányban) 8,45 (1H, s, kisebb rotamer), 8,43 (1H, s, fő rotamer), 7,99 (1H, s, kisebb rotamer), 7,94 (1H, s, fő rotamer), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz, fő rotamer), 7,28 (2H, d, J = 8 Hz, kisebb rotamer), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz, fő rotamer), 7,21 (2H, d, J = 8 Hz, kisebb rotamer), 5,82-5,69 (1H, m), 5,26-5,20 (2H, m), 5,05 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 4,26 (2H, s, fő rotamer), 4,25 (2H, s, kisebb rotamer), 3,69-3,58 (1H, m), 3,55-3,43 (2H, m), 3,40-3,32 (1H, m), 3,01-2,84 (2H, m), 2,63-2,55 (1H, m), 2,50-2,43 (1H, m), 2,37-2,30 (2H, m), 1,85-1,63 (6H, m), 1,45-0,86 (8H, m). ^{13}C-NMR (100,61 MHz, CD_3OD) δ ppm (két rotamer 1,8:1 arányban) 171,7 (s, fő rotamer), 171,6 (s, kisebb rotamer), 171,3 (s), 151,7 (d), 146,4 (d), 136,7 (d, kisebb rotamer), 136,6 (d, fő rotamer), 134,1 (s, fő rotamer), 134,0 (d, kisebb rotamer), 132,8 (s, fő rotamer), 132,7 (s, kisebb rotamer), 2 x 132,3 (d, fő rotamer), 2 x 132,1 (d, kisebb rotamer), 2 x 129,8 (d, fő rotamer), 2 x 129,7 (kisebb rotamer), 121,0 (t), 53,0 (t, kisebb rotamer), 52,7 (t, fő rotamer), 51,6 (d, kisebb rotamer), 51,4 (d, fő rotamer), 43,0 (d), 42,8 (t, kisebb rotamer), 42,6 (t, fő rotamer), 39,1 (s), 2 x 38,9 (t, fő rotamer), 38,7 (t, fő rotamer), 38,3 (t, kisebb rotamer), 38,0 (s, fő rotamer), 37,9 (s, kisebb rotamer), 37,1 (t, kisebb rotamer), 37,0 (t, fő rotamer), 31,2 (t), 30,6 (t), 2 x 28,2 (t), 3 x 27,4 (t); IR (ν_{max}, KBr) cm^{-1}: 3565-2500 (széles), 1683, 1635, 1456, 1203, 1139.

C lépés: 317. példa szerinti vegyület

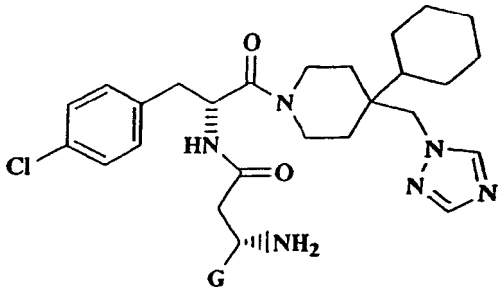
A 317B. vegyület 10 ml DCM-es oldatához szobahőmérsékleten hozzáadjuk TFA 20 térfogat/térfogat%-os DCM-es oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 8 órát keverjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot preparatív HPLC-vel tisztítjuk

és bepárlás után a maradékot liofilizálva kapjuk a 317. példa szerinti vegyületet TFA-só formájában. HPLC retenciós idő (perc) = 1,54[b], MS $(M+H)^+$ = 541.

318-322. példa



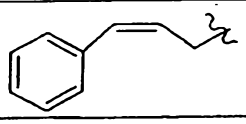
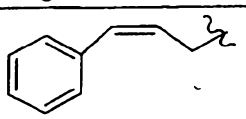
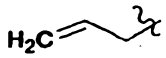
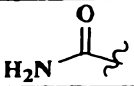
A



B

A fenti A és B képletű vegyületeket, ahol G jelentése a 10. táblázatban megadott, az 1. példa szerinti eljárás analógiájára állítjuk elő.

10. táblázat

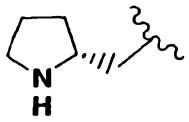
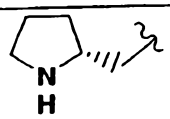
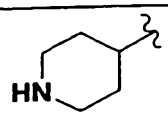
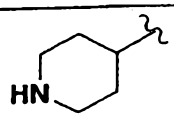
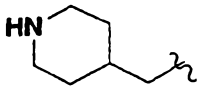
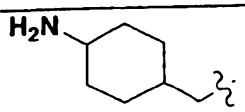
Példa-szám	Vegyület	G	HPLC ret.idő (perc)	MS adatok[b] $(M+H)^+$
318	B		3,20[c]	617
319	A		3,19[c]	617
320	A		1,52[b]	541
321	A	$CH_3SCH_2CH_2-$	1,74[a]	575
322	B		1,52[a]	544

323-328. példa

(Im) képletű vegyület

Az (Im) képletű vegyületeket, ahol G és W jelentése a 11. táblázatban megadott, az 1. példában leírt eljárás analógiájára állítjuk elő, de az A lépésben N-Boc-L-hisztidin helyett egy másik aminosavat használunk.

11. táblázat

Pl. szám	G	W	Tisztaság (%)	HPLC ret.idő (perc)	Tömeg (M+H)
323			91	2,5	549
324			86	2,56	549,31
325			88	2,49	549,3
326			91	2,52	549,31
327			89	2,53	563,42
328			92	2,58	577,38

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja, ahol

X jelentése nitrogénatom vagy CH;

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2-vel vagy R_3-mal együtt monociklusos vagy biciklusos aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

R_2 jelentése hidrogénatom, aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport; vagy adott esetben egy-három hidroxi-, alkoxicsoporttal, halogénatommal, ciano-, trifluormetil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, aril-, cikloalkil-, heteroaril- és/vagy heterociklusos csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport; vagy R_1 R_2-vel vagy R_3-mal együtt monociklusos vagy biciklusos aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2-vel együtt monociklusos vagy biciklusos aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoportot képez;

E jelentése (E_1), (E_2), (E_3) vagy (E_4) általános képletű csoport;

G jelentése 2-6 szénatomos alkenil-, A_3-aril-, $-OR_{18}$, heteroaril-, A_1-ciano-, A_2-OR_{17}, A_1-$C(=O)R_{18}$, A_1-CO_2R_{18}, $-C(=O)NR_{18}R_{19}$, A_1-$OC(=O)R_{18}$, A_1-$NR_{18}C(=O)R_{19}$, A_1-$OC(=O)NR_{18}R_{19}$, A_1-$NR_{18}CO_2R_{19}$, A_1-$NR_{18}SO_2R_{17}$, A_1-SO_2R_{17}, A_1-$NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ vagy A_1-SR_{18} képletű csoport; vagy ha y értéke 0 vagy ha W jelentése NHR_{22} csoporttól eltérő, akkor G lehet A_1-heterociklusos csoport, ahol A_1 jelentése vegyértékvonal, 1-6 szénatomos alkilén- vagy 2-6 szénatomos alkeniléncsoport (egyenes vagy elágazó láncúak), A_2 jelentése 1-6 szénato-

mos alkilén- vagy 2-6 szénatomos alkeniléncsoport, és A_3 jelentése 2-6 szénatomos alkeniléncsoport;

W jelentése $-NR_{21}R_{22}$, $-OR_{23}$, $-NR_{21}C(=O)R_{24}$, $-NR_{21}CO_2R_{24}$, amidino-, guanidino- vagy adott esetben szubsztituált heterociklusos, heteroaril- vagy cikloalkilcsoport, amely lehet azepinil-, azetidinil-, imidazolil-, imidazolidinil-, pirazolil-, piridil-, pirazinil-, piridazinil-, 1,2-dihidropiridazinil-, piranil-, tetrahidropiranil-, piperazinil-, homopiperazinil-, pirrolil-, pirrolidinil-, piperidinil-, tiazolil-, tetrahidrotiazolil-, tienil-, furil-, tetrahidrofuril-, morfolinil-, izokinolinil-, tetrahidroizokinolinil-, tetrazolil-, oxazolil-, tetrahidrooxazolil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol a heteroaril-, heterociklusos vagy cikloalkilcsoportok ezenkívül kondenzált, adott esetben szubsztituált, 5-7-tagú heterociklusos, heteroaril- vagy karbociklusos gyűrűt is tartalmazhatnak;

R_4 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkilcsoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi- vagy ketocsoport;

R_5, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_{6a}, R_{6b}, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterociklusos-, aril-, heteroaril-, $-OR_{25}$, $-NR_{25}R_{26}$, $-SR_{25}$, $-S(O)_pR_{26}$, $-C(=O)R_{25}$, $-OC(=O)R_{25}$, $-CO_2R_{25}$, $-C(=O)NR_{25}R_{26}$, $-NR_{25}C(=O)R_{26}$, $-OC(=O)NR_{25}R_{26}$, $-NR_{25}CO_2R_{26}$, $-NR_{27}C(=O)NR_{25}R_{26}$ vagy $-NR_{25}SO_2R_{26}$ képletű csoport; vagy R_{5a} és R_{5b}, R_{6a} és R_{6b}, vagy R_8 és R_9 együtt ketocsoportot (=O) vagy monociklusos vagy biciklusos cikloalkil- vagy heterociklusos csoportot képez, amelyek az E gyűrűhöz spiro-módon kapcsolódnak, vagy R_{5a} és/vagy R_{5b} együtt R_8-cal és/vagy R_9-cel, vagy R_{6a} és/vagy R_{6b} együtt R_8-cal és/vagy R_9-cel kondenzált karbociklusos, heterociklusos vagy heteroaril-gyűrűt képez; azzal a megkötéssel, hogy ha G jelentése $-OR_{17}$, $-CO_2R_{18}$

vagy $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor R_{5a}, R_{5b}, R_{6a} és R_{6b} jelentése hidrogénatom;

R_{10} jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport;

R_{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R_{12} jelentése adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- vagy cikloalkilcsoport;

R_{13}, R_{14}, R_{15} és R_{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, amino-, alkil-amino-, hidroxil-, alkoxi-, aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport, vagy R_{13} és R_{14}, vagy R_{15} és R_{16}, ha ugyanahhoz a szénatomhoz kapcsolódik, együtt spiro-cikloalkil-gyűrűt képez;

R_{17} jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heterociklusos vagy heteroarilcsoport;

R_{18}, R_{19} és R_{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkenil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos vagy $C(=O)R_{28}$ képletű csoport; vagy ha G jelentése $NH(C=O)R_{19}$, akkor R_{19} egy W-hez kapcsolódó vegyértékvonalként heterociklusos gyűrűt képez; azzal a kikötéssel, hogy ha y értéke legalább 1, W jelentése imidazolil-, indolil-, $-NR_{21}R_{22}$ vagy $-OR_{23}$ képletű csoport és G jelentése $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, akkor R_{19} nem lehet $-NR_{29}R_{31}$ szubsztituenssel rendelkező 1 szénatomos alkilcsoport;

R_{21} és R_{22} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{23} és R_{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklusos vagy cikloalkilcsoport;

R_{25}, R_{26} és R_{27} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heterociklusos vagy heteroarilcsoport; vagy R_{25} és R_{26} együtt heterociklusos vagy heteroarilcsoportot képez, azzal a megkötéssel, hogy R_{26} nem lehet hidrogénatom, ha szulfonilcsoporthoz kapcsolódik, mint az $-S(O)_pR_{26}$ vagy $-NR_{25}SO_2R_{26}$ képletű csoportoknál;

R_{28} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{29} és R_{31} jelentése hidrogénatom, alkil-, halogén-alkil-, hidroxi-alkil-, fenil-alkil- vagy alkoxi-karbonil-alkil-csoport, vagy R_{29} és R_{31} együtt heterociklusos gyűrűt képez;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

p értéke 1, 2 vagy 3;

r és s értéke 0 vagy 1;

x értéke 0, 1 vagy 2;

y értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

z értéke 0, 1 vagy 2.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja, ahol

G jelentése $-NR_{18}C(=O)R_{19}$;

R_{18} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R_{19} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, fenil-, benzil-, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport, továbbá $C(=O)CH_2$(fenoxi)-, -(=O)CH_2(benzil-oxi)-, imidazolil-, piridil-, furil-, tienilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport, amelyek egy fenil-, piridil-, furil-, ciklopentil-, ciklohexil-, CO_2Me, fenoxi- vagy benzil-oxi-csoporttal vannak helyettesítve, ahol R_{19} minden gyűrűs csoportja adott esetben egy-két R_{36}-tal szubsztituált, és/vagy adott esetben benzolgyűrűt vagy két oxigénatommal kondenzált, 5-tagú heterociklust tartalmaz; és

R_{36} jelentése halogénatom, metoxi-, nitro-, fenil-, fenoxi- vagy alkil-amino-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja, ahol W jelentése $-NH_2$, -NH-alkil-, $-N(alkil)_2$-, imidazolil-, piperidinil-, pirrolidinil-, $NHCO_2$(alkil)-, azetidinil- vagy 4-7 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben $-NH_2$, -NH-alkil- vagy $-N(alkil)_2$-csoporttal szubsztituált.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja, amely a (III) általános képlettel jellemezhető, ahol

W jelentése $-NR_{21}R_{22}$, $-NHC(=O)R_{24}$, $-NHCO_2$-alkil- vagy adott esetben szubsztituált azetidinilcsoport,

R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, $-(CH_2)_j$-C(=O)alkil-, $-(CH_2)_j$-fenil-, $-(CH_2)_j$-naftil-, $-(CH_2)_j$-(4-7 szénatomos cikloalkil)-, $-(CH_2)_j$-heterociklusos vagy $-(CH_2)_j$-heteroaril-csoport, vagy R_8 és R_9 együtt spiro-cikloalkil- vagy spiro-heterociklusos gyűrűt képez;

R_{21} és R_{22} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil- vagy $-(CH_2)_q$-J képletű csoport, ahol J jelentése naftil-, furanil-, indoil-, imidazolil-, pirimidinil-, benzotiofenil-, piridinil-, pirrolil-, pirrolidinil-, tiofenil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol R_{16} és/vagy R_{17} alkil-, alkilén- és/vagy J csoportjai adott esetben egy-három R_{33} csoporttal szubsztituáltak;

R_{24} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, alkoxi-alkil-, furil-alkil-, alkil-amino-etil-, fenil-, pirrolil-alkil-, piperidinil- vagy piperidinil-alkil-csoport, ahol R_{24} adott esetben egy-két 1-4 szénatomos alkil- és/vagy $-CO_2$-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált;

R_{30} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, alkoxicsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, alkil-amino-, fenil- vagy –C(=O)fenil-csoport; és

R_{33} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, amino-(1-4 szénatomos alkil)-, trifluor-metil-csoport, halogénatom, fenil-, benzil-, fenoxi-, benzil-oxi-, $-C(=O)(CH_2)NH_2$, $-CO_2$-(1-4 szénatomos alkil)-, $-SO_2$-(1-4 szénatomos alkil)-, tetrazolil-, piperidinil-, piridinil- vagy indolilcsoport, ahol ha R_{33} egy gyűrű, akkor ez a gyűrű adott esetben egy-két 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, metoxicsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituált;

j értéke 0, 1, 2 vagy 3;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

t értéke 0, 1 vagy 2, és

x^j értéke 0, 1 vagy 2.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja - ahol

G jelentése $-NR_{18}C(=O)R_{19}$;

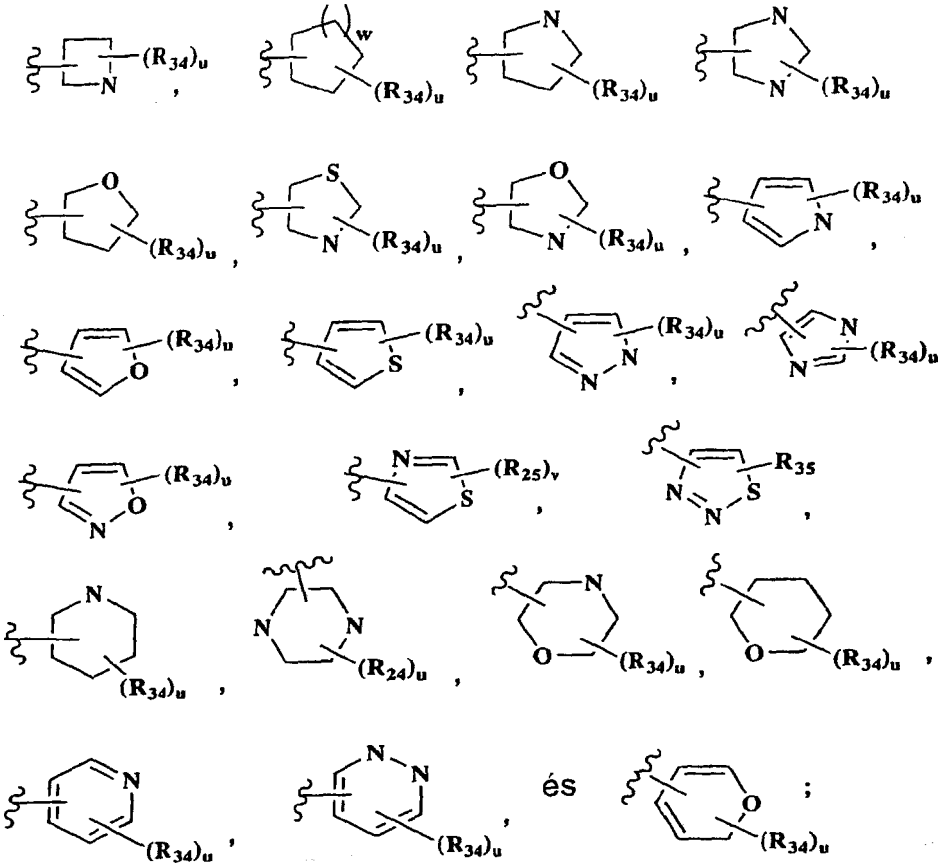
R_{18} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és

R_{19} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, fenil-, benzil-, 5-6 szénatomos cikloalkil-, $-(C=O)CH_2$(fenoxi)-, $-(=O)CH_2$(benzil-oxi)-, imidazolil-, piridil-, furil-, tienilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-4 szénatomos alkenil-csoport, melyek egy fenil-, piridil-, furil-, ciklopentil-, ciklohexil-, CO_2Me, fenoxi- vagy benzil-oxi-csoporttal vannak helyettesítve, ahol R_{19} minden gyűrűs csoportja adott esetben egy-két R_{36}-tal szubsztituált, és/vagy adott esetben benzilgyűrűt vagy két oxigénatommal kondenzált, 5-tagú heterociklusos csoportot tartalmaz; és

R_{36} jelentése halogénatom, metoxi-, nitro-, fenil-, fenoxi- vagy alkil-amino-csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja, ahol

W jelentése az alábbi képletű gyűrű:



R_{34} minden esetben W bármelyik hozzáférhető szén- vagy nitrogénatomjához kapcsolódik, és jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, amino-alkil-, alkil-amino-, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)alkil-, -C(=O)amino-alkil-, -C(=O)fenil-, -C(=O)benzil-, -CO_2alkil-, -CO_2fenil-, -CO_2benzil-, -SO_2alkil-, -SO_2amino-alkil-, -SO_2fenil-, -SO_2benzil-, fenil-, benzil-, fenoxi-, benzil-oxi-, pirrolil-, pirazolil-, piperidinil-, piridinil-, pirimidinil- vagy tetrazolilcsoport, és/vagy két R_{34}, ha a szomszédos szén- és/vagy nitrogénatomokhoz kapcsolódik, akkor együtt kondenzált benzo-, heterociklusos vagy heteroaril-gyűrűt képezhet, és/vagy két R_{34}, ha ugyanahhoz a szénatomhoz kapcsolódik (nem aromás gyűrű esetében),

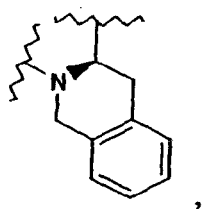
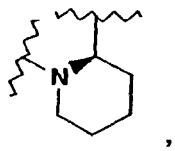
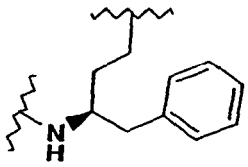
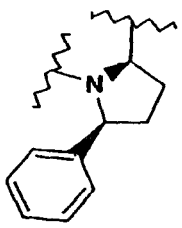
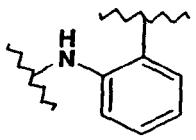
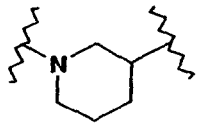
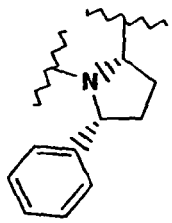
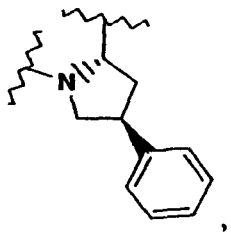
ketocsoportot (=O) képezhet, és minden R_{34} adott esetben legfeljebb két R_{35}-tel szubsztituált;

R_{35} jelentése halogénatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metoxi-, amino-, alkil-amino-, amino-alkil-, hidroxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

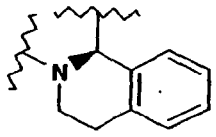
w értéke 0, 1 vagy 2; és

u értéke 0, 1, 2 vagy 3.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja, ahol $-X(R_1)-CH(R_2)-CH(R_3)_r-(CH_2)_s-$ együtt jelenthet 1-4 szénatomos alkiléncsoportot, továbbá


,

,

,

,

,

,

,

,

és



képletű csoportot.

8. (II') általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja, ahol

R_2 jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, melyek adott esetben egy-három hidroxilcsoporttal, halogénatommal, aril-, cikloalkil-, heteroaril- és/vagy heterociklusos csoporttal vannak helyettesítve;

E jelentése E_1, E_2, E_3 vagy E_4 általános képletű csoport;

G jelentése

a) adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

b) $-OR_{17}$, $-C(=O)R_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-C(=O)NR_{18}R_{19}$, $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, $-NR_{18}CO_2R_{19}$, $-NR_{18}SO_2R_{17}$, $-SO_2R_{17}$, $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ vagy $-SR_{18}$ képletű csoport;

c) egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport, amely legalább egy ciano-, $-C(=O)R_{18}$, $-NR_{18}C(=O)R_{19}$, $-NR_{18}CO_2R_{19}$, $-NR_{18}SO_2R_{17}$, $-SO_2R_{17}$, $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ vagy $-SR_{18}$ képletű csoport;

d) ha y értéke 0, akkor G jelentése pirrolidinil-, piperidinil-, pirrolidinil-alkil- vagy piperidinil-alkil-csoport;

W jelentése $-NR_{21}R_{22}$, $-NR_{21}C(=O)R_{24}$, $-NR_{21}CO_2R_{24}$ vagy adott esetben szubsztituált heterociklusos, heteroaril- vagy cikloalkilcsoport, amely lehet azetidinil-, imidazolil-, imidazolidinil-, pirazolil-, piridil-, pirazinil-, piridazinil-, 1,2-dihidropiridazinil-, piranil-, tetrahidropiranil-, piperazinil-, homopiperazinil-, pirrolil-, pirrolidinil-, piperidinil-, tiazolil-, tetrahidrotiazolil-, tienil-, furil-, tetrahidrofuril-, morfolinil-, izokinolinil-, tetrahidroizokinolinil-, tetrazolil-, oxazolil-, tetrahidrooxazolil- vagy 3-7 cikloalkilcsoport, ahol a heteroaril-, heterociklusos vagy cikloalkilcsoportok ezenkívül még tartalmazhatnak kondenzált, adott esetben szubsztituált, 5-7-tagú heterociklusos, heteroaril- vagy karbociklusos gyűrűt;

R_4 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkilcsoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi- vagy ketocsoport;

R_5, R_{5a}, R_{5b}, R_6, R_{6a}, R_{6b}, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, hidroxil-, alkoxi-, alkoxi-karbonil-, acil-, cikloalkil-, heterociklusos, aril- vagy heteroarilcsoport; vagy

R_{5a} és R_{5b}, R_{6a} és R_{6b} vagy R_8 és R_9 együtt ketocsoportot (=O) vagy monociklusos vagy biciklusos cikloalkil- vagy heterociklusos csoportot képez, amely spiro-módon kapcsolódik az E gyűrűhöz, vagy R_{5a} és/vagy R_{5b} együtt R_8-cal és/vagy R_9-cel, vagy R_{6a} és/vagy R_{6b} együtt R_8-cal és/vagy R_9-cel kondenzált benzol- vagy heterociklusos gyűrűt képeznek;

R_{10} jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos csoport;

R_{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport;

R_{12} jelentése adott esetben szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- vagy cikloalkilcsoport;

R_{17} jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heterociklusos vagy heteroarilcsoport;

R_{18}, R_{19} és R_{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos, $C(=O)R_{28}$ csoport, vagy adott esetben egy vagy több aril-, heteroaril-, cikloalkil-, heterociklusos, alkoxi-karbonil-, fenoxi-, benzil-oxi- vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy 2-4 szénatomos alkenilcsoport, és R_{18}, R_{19} és R_{20} valamennyi gyűrűs csoportja adott esetben egy-két R_{36} csoporttal szubsztituált;

R_{21} és R_{22} jelentése adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{23} és R_{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklusos vagy cikloalkilcsoport;

R_{28} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

R_{36} jelentése halogénatom, metoxi-, nitro-, fenil-, fenoxi- vagy alkil-amino-csoport;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

y értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és

z értéke 0, 1 vagy 2.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja, amely a (II) általános képlettel jellemezhető, és ahol

G jelentése $-NR_{18}C(=O)R_{19}$;

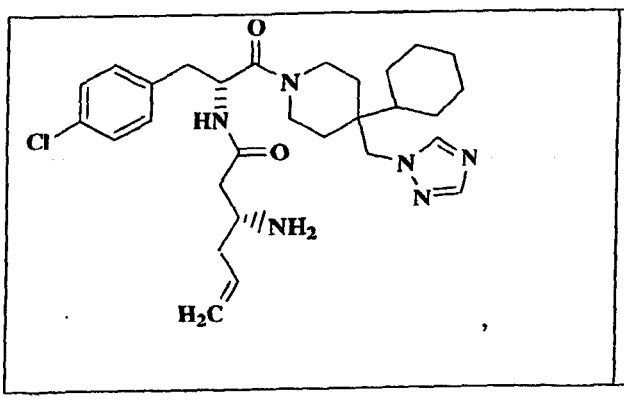
R_{18} és R_{19} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy fenilcsoport;

W jelentése azetidinil-, $-NH_2$, NH(rövid szénláncú alkil)-, N(rövid szénláncú alkil)$_2$- vagy imidazolilcsoport;

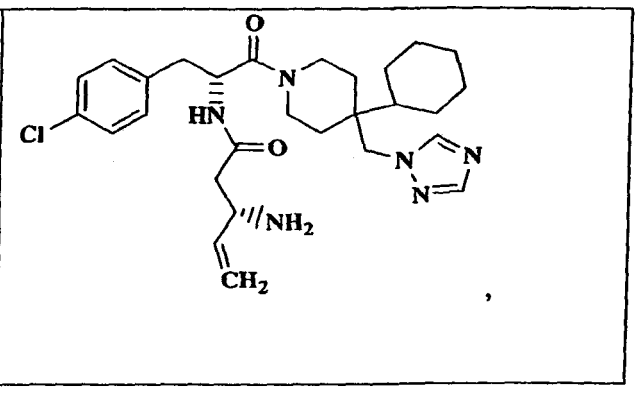
R_{30} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, metoxi-, etoxicsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, fenil- vagy C(=O)fenil-csoport; és

y értéke 0, 1 vagy 2.

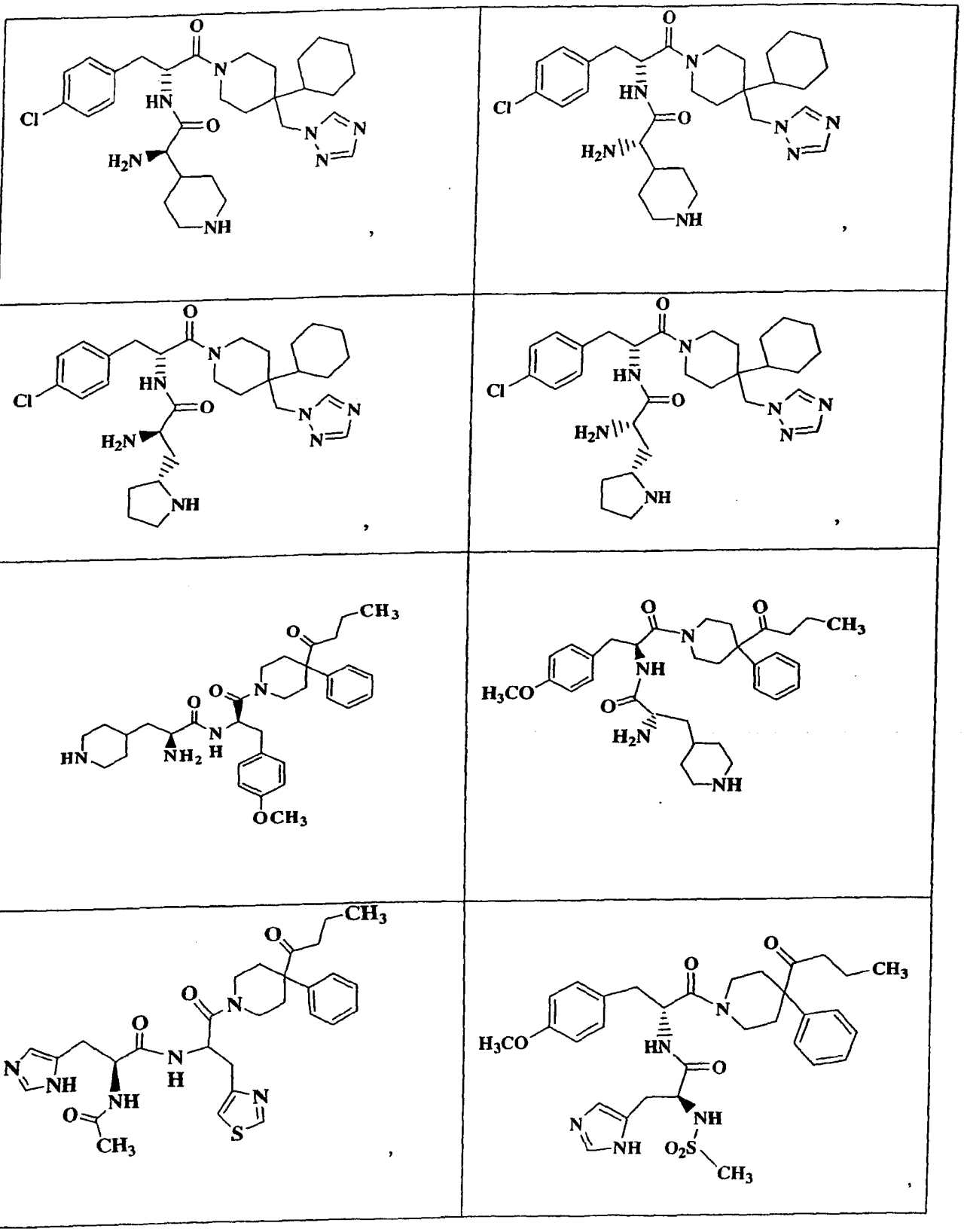
10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, melyek képlete a következő:

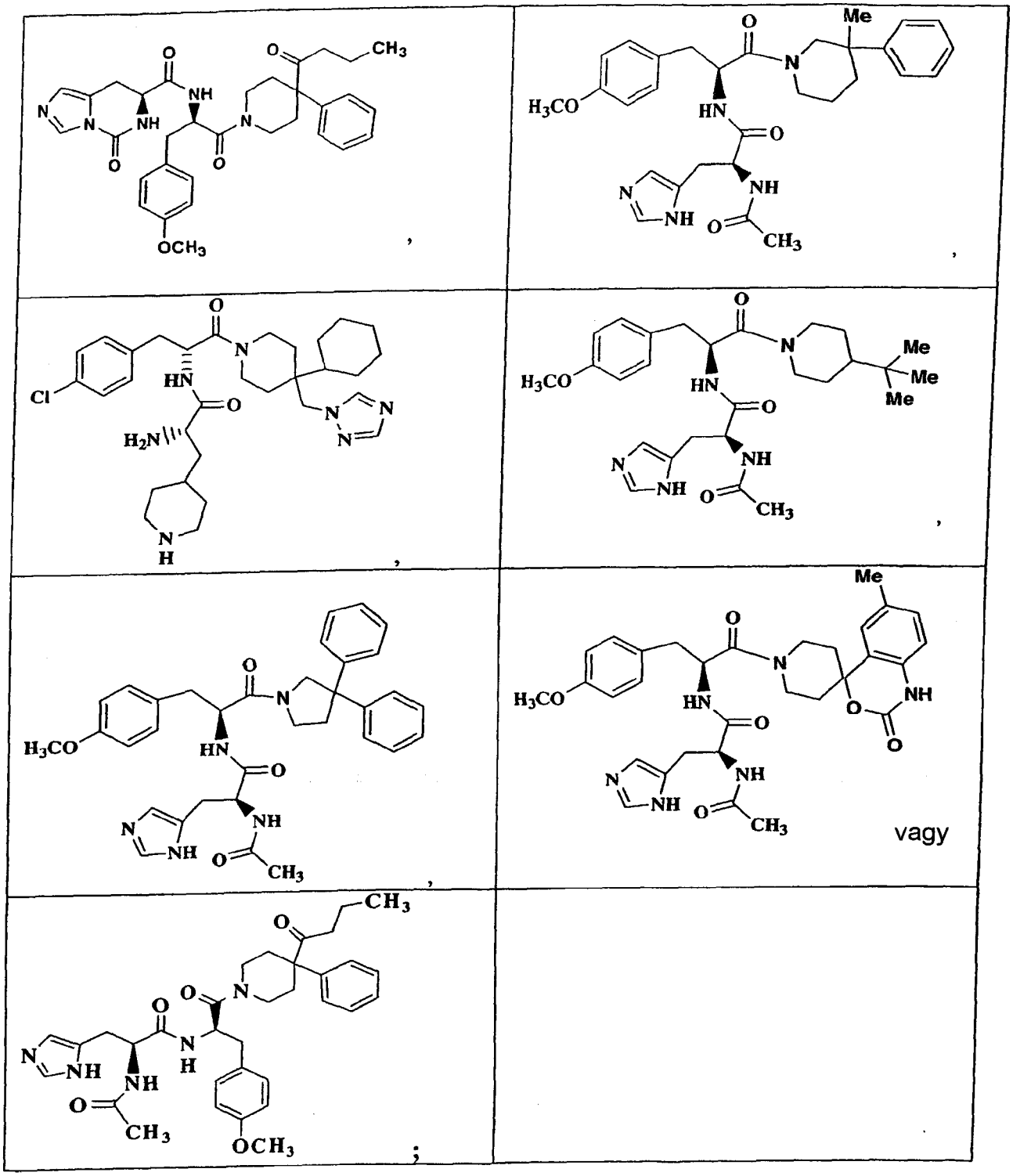


,



,





vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja.

11. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. vagy 10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, hidrátját vagy prodrugját és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaz.

12. Gyógyszerkészítmény, amely (i) legalább egy, az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. vagy 10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, hidrátját vagy prodrugját; (ii) legalább egy, gyulladásos vagy immunbetegség kezelésére hatásos második vegyületet; és (iii) egy gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaz.

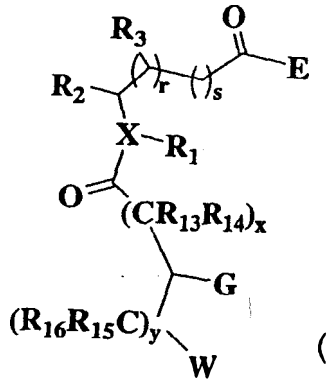
13. Az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. vagy 10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója, hidrátja vagy prodrugja alkalmazása melanokortin receptorral összefüggő állapot kezelésére.

Bristol-Myers Squibb Company
helyett a meghatalmazott:

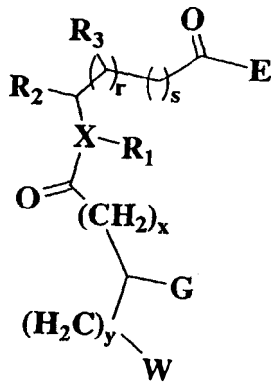
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

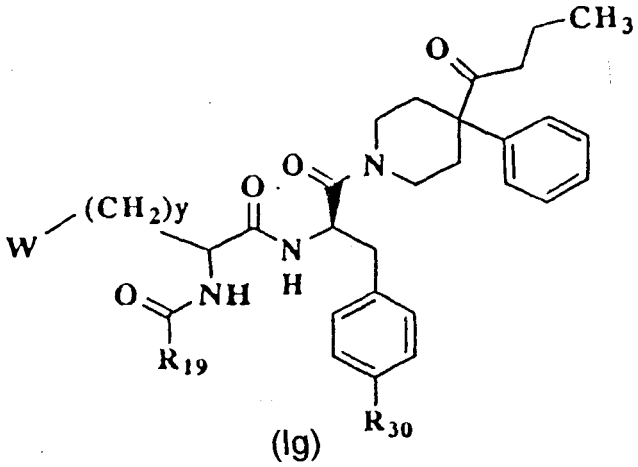
5 oldal rajzzal
2004. 09. 22.



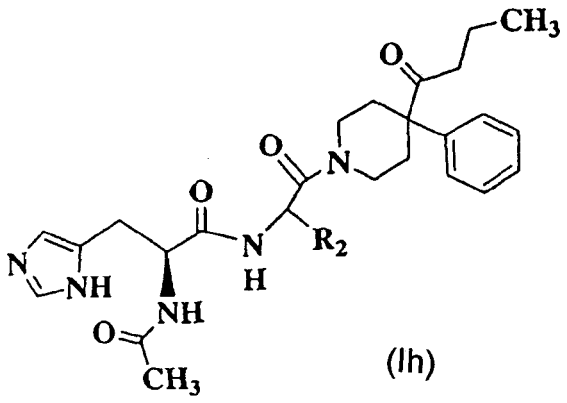
(I)



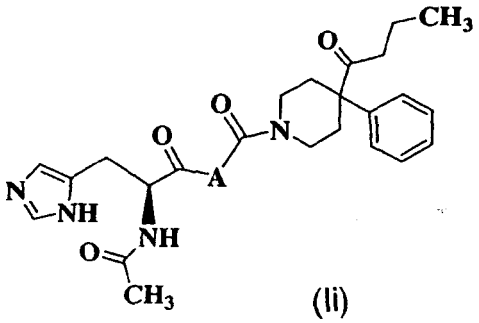
(I')



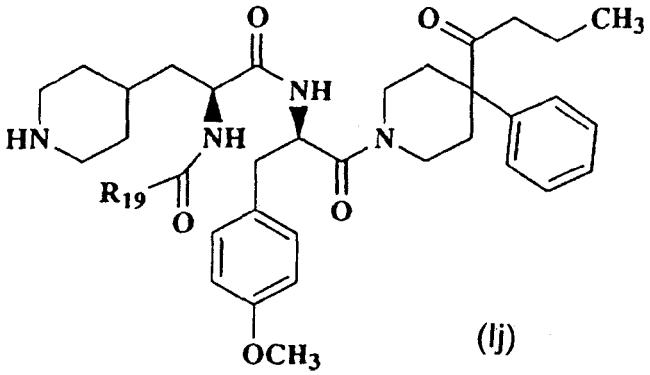
(Ig)



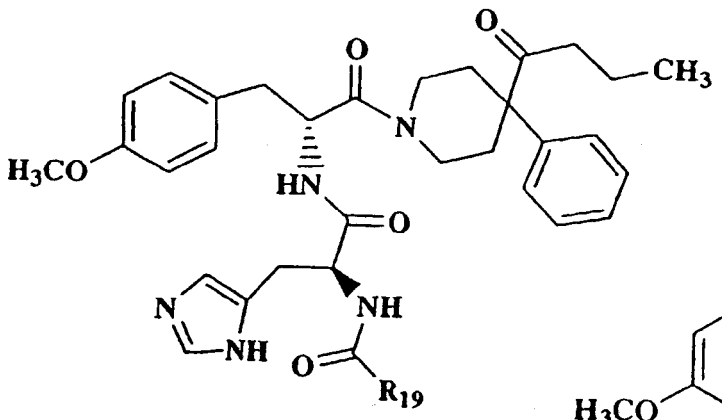
(Ih)



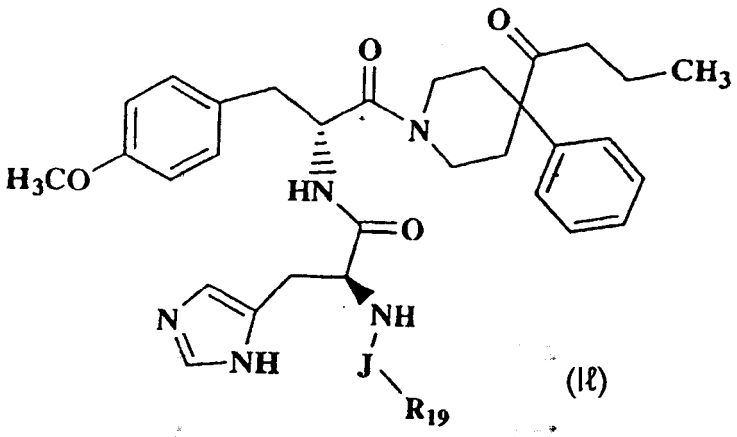
(Ii)



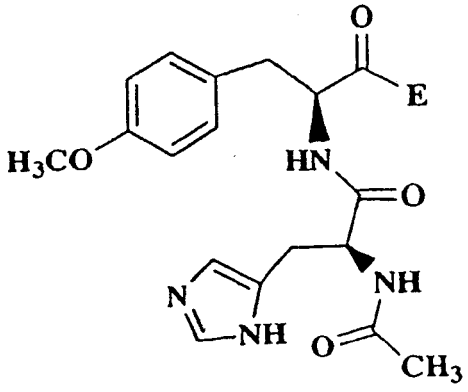
(Ij)



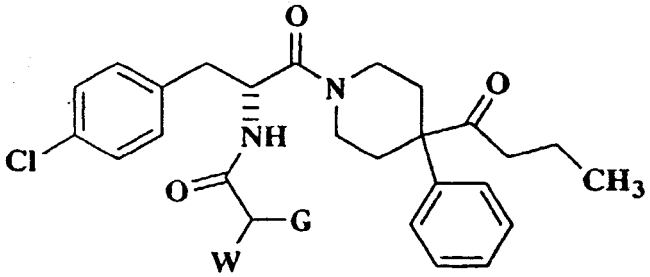
(Ik)



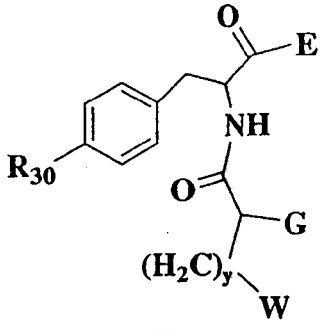
(Il)



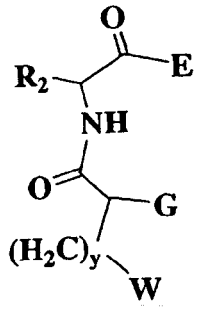
(Im)



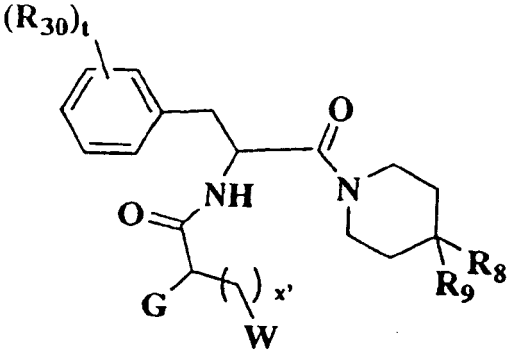
(In)



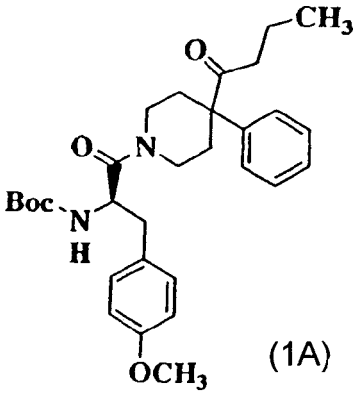
(II)



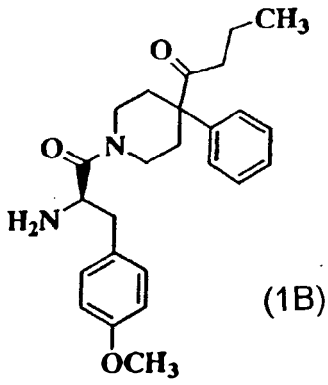
(II')



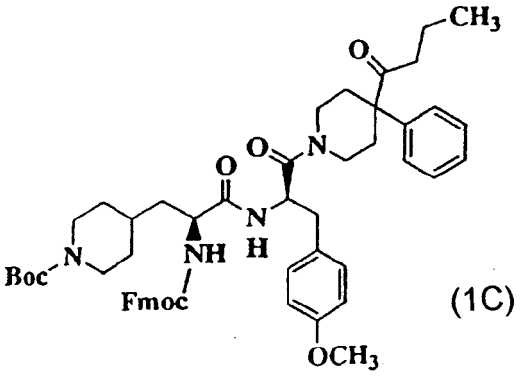
(III)



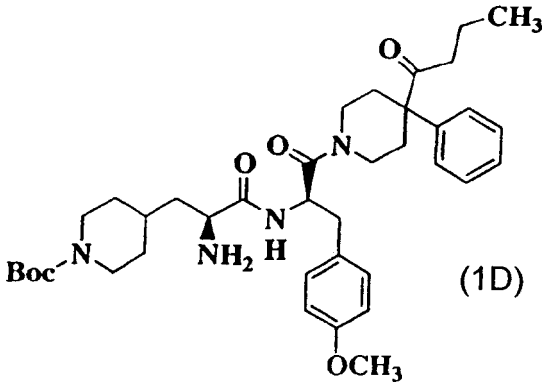
(1A)



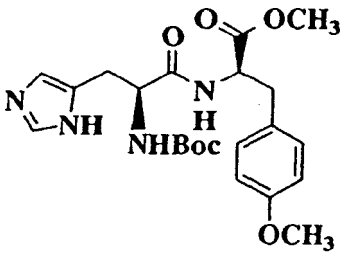
(1B)



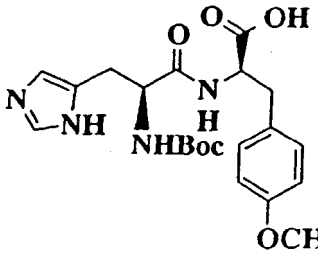
(1C)



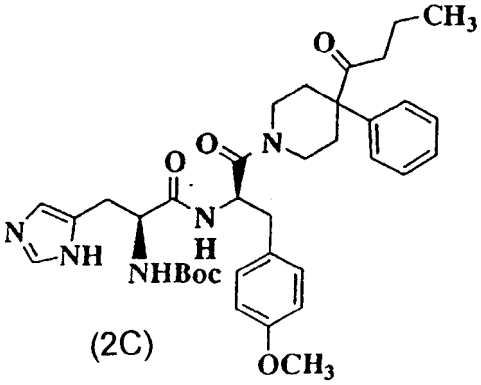
(1D)



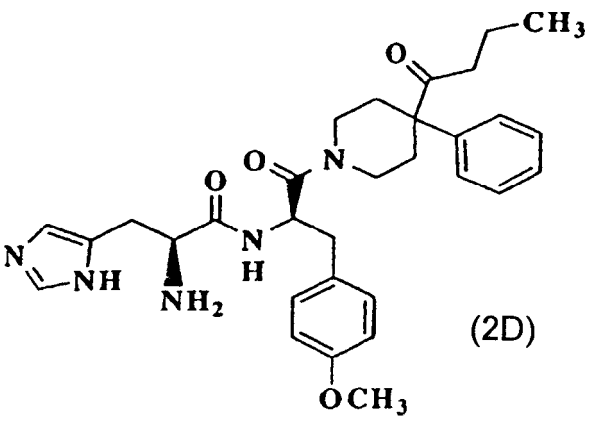
(2A)



(2B)

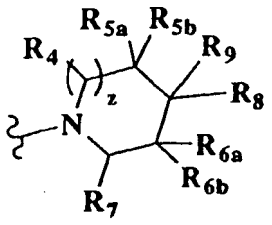


(2C)

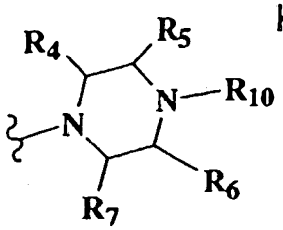


(2D)

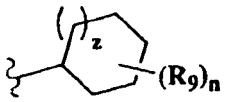
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(E1)

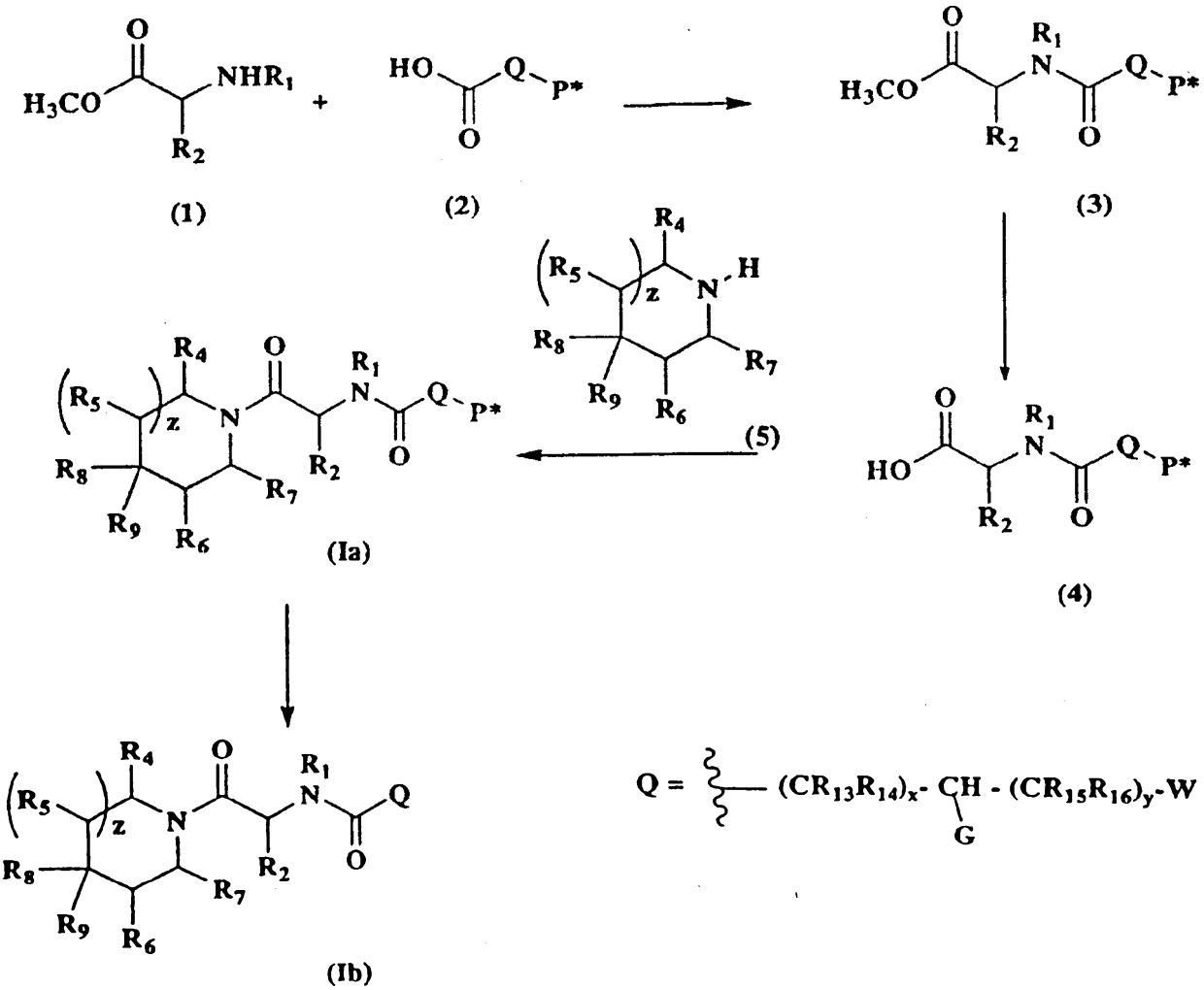


(E2)



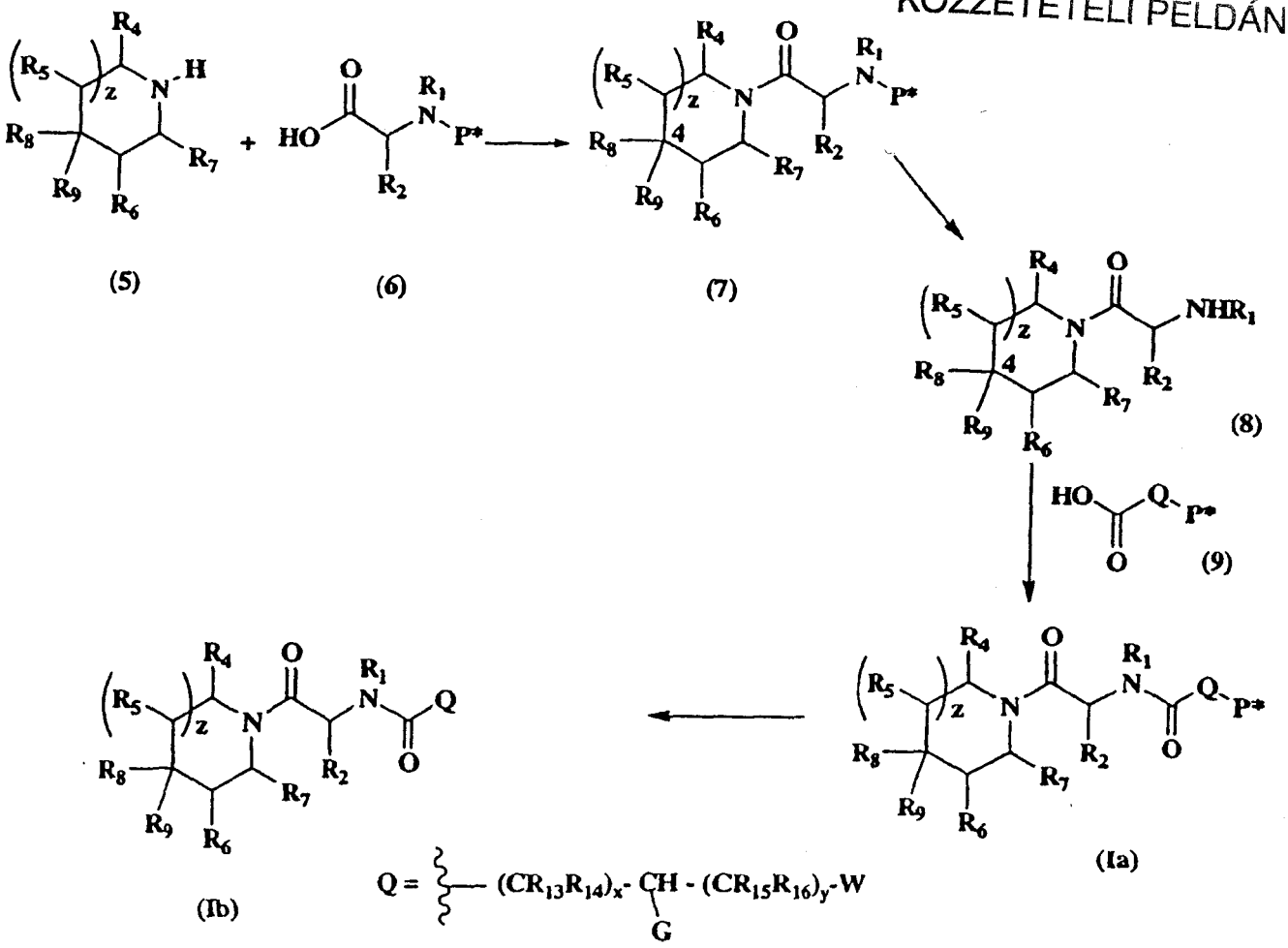
(E3)

1. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

