

P 03 02 53 8

ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA, EZEKET TARTALMAZÓ...
A2

3,7-DIAZA-BICIKLO[3.3.0]OKTÁN-VEGYÜLETEK ÉS FELHASZNÁLÁSUK SZÍVRIT-
MUS-ZAVAROK KEZELÉSÉRE

ASTRAZENECA AB, S-151 Södertälje, Svédország

A bejelentés napja: 2002. 01. 29.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Elsőbbsége: 2001. 02. 02. (SE; 0100326-8)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE02/00152

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/060902 A1

K i v o n a t

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag alkalmazható származékaira vonatkozik - a képletben

a hullámos vonal esetleges cisz/transz izomériát jelöl,

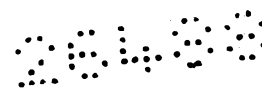
R^1 Het², $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ vagy $-S(O)_2R^9$ képletű csoportot jelent, vagy olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het¹, $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ és/vagy $-S(O)_2R^9$ csoport kapcsolódhat,

R^3 hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R^2 -vel együtt $=O$ csoportot jelenthet;

R^2 hidrogénatomot, halogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy $-E-OR^{16}$ vagy $-E-N(R^{17})R^{18}$ csoportot jelent, vagy R^2 -vel együtt $=O$ csoportot jelenthet,

$A-G-$, $-J-N(R^{21})-$ vagy $-J-O-$ képletű csoportot jelent, ahol a két utóbbi csoport az $N(R^{21})-$ illetve $O-$ csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz;

$B-Z-$, $-Z-N(R^{22})-$, $-N(R^{22})-Z-$, $-Z-S(O)_n-$ vagy $-Z-O-$ képletű csoportot jelent, ahol a két utóbbi csoport a $Z-$ csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz;



R^4 olyan aril- vagy Het^{13} csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het^1 , aril-, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$, $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ és/vagy (csak a Het^{13} csoport esetén) oxo-csoport kapcsolódhat; és

$R^a - R^f$ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek felhasználására krónikus -
zavarok kezelésére.

PK

Jellemző ábra (1) áll. képlet

P 0 3 0 2 5 3 8

Képviselő: Dr.Jalovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr.Miskolczi Mária ügyvéd

AZ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

158/1255

ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSRA, EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKEZSZELEMEN-
3,7-DIAZA-BICIKLO[3.3.0]OKTÁN-VEGYÜLETEK ÉS FELHASZNÁLÁSUK SZÍVRIT-

MUS-ZAVAROK KEZELÉSÉRE

ASTRAZENECA AB, S-151 Södertälje, Svédország

Feltalálók:

BJÖRSNE Magnus	AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE
PONTÉN Fritiof	AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE
STRANDLUND Gert	AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE
SVENSSON Peder	Nordenskiöldsgatan 12, S-413 09 Göteborg, SE
WILSTERMANN Michael	AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE

A bejelentés napja: 2002. 01. 29.

Elsőbbsége: 2001. 02. 02. (SE; 0100326-8)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE02/00152

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/060902 A1



A találmány új gyógyhatású vegyületekre, közelebbről szívritmus-zavarok kezelésére alkalmas vegyületekre vonatkozik.

A szívritmus-zavarok a szívcsúcslökések szaporaságának, szabályosságának vagy származási helyének abnormalitásaiként vagy az abnormalis aktivációs szekvenciát eredményező átvezetési zavarokként definiálhatók. A szívritmus-zavarok klinikailag a feltételezett származási hely szerint és/vagy a szaporaság szerint osztályozhatók; az első osztályozási szempont alapján kamrafeletti ritmuszavarokat (a pitvari és pitvar-kamrai ritmuszavarokat is beleértve) és kamrai ritmuszavarokat, míg a második osztályozási szempont alapján lassú (bradycardiás) és gyors (tachycardiás) ritmust különböztethetünk meg.

A szívritmus-zavarok kezelése során a "klasszikus" anti-arritmiás hatóanyagok (más néven I. osztálybeli anti-arritmiás hatóanyagok, amelyek elsődlegesen az átvezetési sebesség lelassítása révén fejtik ki hatásukat) használatakor észlelt negatív klinikai eredmények [lásd például New England Journal of Medicine 321, 406 (1989)] a gyógyszerfejlesztést olyan vegyületek kutatása felé irányították, amelyek szelektíven késleltetik a kardiális repolarizációt, megnyújtva ezáltal a QT tartományt. A III. osztálybeli anti-arritmiás hatóanyagok olyan gyógyhatású anyagoknak tekinthetők, amelyek megnyújtják a transzmembrán akciós potenciál időtartamát (ami a kifelé tartó K^+ áramlás blokkolása vagy a befelé tartó ionáramlás növekedése révén következhet be) és tartósságát, anélkül azonban, hogy kedvezőtlenül befolyásolnák a kardiális átvezetést.

A repolarizáció késleltetése révén ható jelenleg ismert (az anti-arritmiás szerek III. osztályába tartozó vagy egyéb) hatóanyagok közös kedvezőtlen tulajdonsága, hogy a proarritmia egy igen specifikus, "torsades de pointes" ("pontátfordulás") néven ismert formáját idézhetik elő, ami esetenként végzetes kimenetelű lehet. A biztonságos kezelés érdekében ezt a jelenséget (amit nem szívre ható gyógyszerek, például

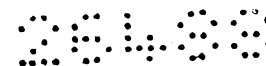


fenotiazinok, triciklusos antidepresszánsok, hisztamin-ellenes szerek és antibiotikumok adagolásakor is észleltek) minimumra kell szorítani.

A szakirodalomban már számos biszpidin (3,7-diaza-biciklo[3.3.1]nonán) típusú anti-arritmiás hatóanyagot ismertettek. Ilyen vegyületekről számol be többek között a WO 91/07405 és WO 99/31100 sz. nemzetközi közzétételi irat, a 306 871, 308 843 és 665 228 sz. európai szabadalmi bejelentés, a 3 962 449, 4 556 662, 4 550 112, 4 459 301 és 5 468 858 sz. amerikai -gyesült államokbeli szabadalom, valamint a J. Med. Chem. 39, 2559 (1996), Pharmacol. Res. 24, 149 (1991), Circulation 90, 2032 (1994) és Anal. Sci. 9, 429 (1993) közlemény. Egyik idézett irodalmi helyen sem ismertettek azonban 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-vegyületeket.

Ismert, hogy egyes 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-származékok különféle gyógyászati célokra, köztük például migrénellenes szerekként (lásd a WO 98/06725 és WO 97/11945 sz. nemzetközi közzétételi iratot), antibiotikumokként (lásd a WO 97/10223 és WO 96/35691 sz. nemzetközi közzétételi iratot), neuroleptikumokként (lásd a WO 95/15327 és WO 95/13279 sz. nemzetközi közzétételi iratot), szerotonin újrafelvételt gátló anyagokként (lásd a WO 96/07656 sz. nemzetközi közzétételi iratot), trombin inhibitorokként [lásd Helv. Chim. Acta 83, 855 (2000), Chem. & Biol. 4, 287 (1997) és Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 34, 1739 (1995)] és szorongásgátlókként [lásd J. Med. Chem. 32, 1024 (1989)] használhatók. A szakirodalomban gyomor- és bélrendszeri rendellenességek (39 30 266 A1 sz. német közzétételi irat) és a glutaminerg rendszer hibás működésére visszavezethető betegségek (WO 01/04107 sz. nemzetközi közzétételi irat) kezelésére alkalmas 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-származékokat is ismertettek.

Kémiai szerkezetük szempontjából vizsgált 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-származékokat ismertetnek többek között a következő közlemények: J. Heterocyclic Chem. 20, 321 (1983); Chem. Ber. 101, 3010 (1968); J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.



1475 (1983); Tetrahedron, Suppl. 8. I. rész 279 (1966); és J. Org. Chem. 61, 8897 (1996). A Tetrahedron 5, 569 (1994) közlemény arról számol be, hogy a 3,7-bisz(1-fenil-etil)-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán Grignard-reagensek és aldehidek között lezajló reakciók enantioszelektivitásának szabályozására alkalmas.

A felsorolt közlemények egyike sem tesz azonban semmiféle említést arról, hogy a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-származékok szívritmus-zavarok kezelésére alkalmasak lennének.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-vázás vegyületek egy új csoportja elektrofiziológiai aktivitással, előnyösen III. osztálybeli elektrofiziológiai aktivitással rendelkezik; így ezek a vegyületek várhatóan a szívritmus-zavarok kezelésére hasznosíthatók.

A találmány tehát (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag alkalmazható származékaira vonatkozik - a képletben

a hullámos vonal esetleges cisz/transz izomériát jelöl,

R^1 Het², $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ vagy $-S(O)_2R^9$ képletű csoportot jelent, vagy olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het¹, $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ és/vagy $-S(O)_2R^9$ csoport kapcsolódhat, amelyekben

R^{5a} - R^{5d} egymástól függetlenül hidrogénatomot, arilcsoportot, Het⁴ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het³ és/vagy $-NHC(O)R^{10}$ csoport kapcsolódhat, ahol az utóbbiban R^{10} hidrogénatomot, arilcsoportot vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano-, aril- és/vagy $-NHC(O)R^{11}$ csoport kapcsolódhat, és az utóbbiban R^{11} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent; vagy



R^{5d} és R^8 együtt 3-6 szénatomos alkilénecsoportot jelent, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy adott esetben egy vagy több 1-3 szénatomos alkil-szubsztituenszt hordozhat;

R^6 hidrogénatomot, arilcsoportot, $-C(O)R^{12a}$, $-C(O)OR^{12b}$ vagy $-C(O)N(H)R^{12c}$ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben

R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, vagy

R^{12a} és R^{12c} hidrogénatomot jelent;

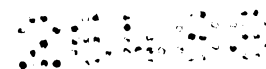
X oxigén- vagy kénatomot jelent;

R^7 arilcsoportot vagy olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ és/vagy Het^5 csoport kapcsolódhat, és az utóbbiakban

R^{13a} és R^{13b} egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent;

R^8 R^{5d} -vel együtt 3-6 szénatomos alkilénecsoportot jelent, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy adott esetben egy vagy több 1-3 szénatomos alkil-szubsztituenszt hordozhat, vagy

R^8 hidrogénatomot, $-D$ -aril, $-D$ -ariloxi, $-D$ - Het^6 , $-D-N(H)C(O)R^{14a}$, $-D-S(O)_2R^{15a}$, $-D-C(O)R^{14b}$, $-D-C(O)OR^{15b}$ vagy $-D-C(O)N(R^{14c})R^{14d}$ csoportot vagy olyan 1-12 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoportot jelent, amelyekhez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben



R^{14a} - R^{14d} egymástól függetlenül hidrogénatomot, arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, vagy

R^{14c} és R^{14d} együtt 3-6 szénatomos alkilcsoportot alkot;

R^{15a} és R^{15b} egymástól függetlenül arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat; és

D vegyértékkötést vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

R^9 arilcsoportot, Het⁷ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat;

R^3 hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R^2 -vel együtt =O csoportot jelenthet;

R^2 hidrogénatomot, halogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy -E-OR¹⁶ vagy -E-N(R^{17}) R^{18} csoportot jelent, vagy R^2 -vel együtt =O csoportot jelenthet, és a felsorolt képletekben

R^{16} hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril, -E-Het⁸, -C(O) R^{19a} , -C(O)OR^{19b} vagy -C(O)N(R^{20a}) R^{20b} csoportot jelent;

R^{17} hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril, -E-Het⁸, -C(O) R^{19a} , -C(O)OR^{19b}, -S(O)₂ R^{19c} , -[C(O)]_pN(R^{20a}) R^{20b} vagy -C(NH)NH₂ csoportot jelent; és

R^{18} hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril vagy -C(O) R^{19d} csoportot jelent, amelyekben

R^{19a} - R^{19d} egymástól függetlenül aril- vagy Het¹⁰ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, aril- és/vagy Het⁹ csoport kapcsolódhat, vagy

R^{19a} és R^{19d} egymástól függetlenül hidrogénatomot is jelenthet;

R^{20a} és R^{20b} egymástól függetlenül hidrogénatomot, aril- vagy Het^{12} csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, aril- és/vagy Het^{11} csoport kapcsolódhat, vagy együtt 3-6 szénatomos alkilcsoportot alkotnak, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva;

E vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és
p értéke 1 vagy 2;

A -G-, -J-N(R^{21})- vagy -J-O- képletű csoportot jelent, ahol a két utóbbi csoport az N(R^{21})- illetve O- csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz;

B -Z-, -Z-N(R^{22})-, -N(R^{22})-Z-, -Z-S(O)_n- vagy -Z-O- képletű csoportot jelent, ahol a két utóbbi csoport a Z- csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz; és a felsorolt képletekben

G vegyértékkötést vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

J 2-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

Z vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

R^{21} és R^{22} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^4 olyan aril- vagy Het^{13} csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het^1 , aril-, -N(R^{24a}) R^{24b} -, -C(O) R^{24c} -, -C(O)OR^{24d}-, -C(O)N(R^{24e}) R^{24f} -, -N(R^{24g})C(O) R^{24h} -, -N(R^{24i})C(O)N(R^{24j}) R^{24k} -, -N(R^{24m})S(O)₂ R^{23b} -, -S(O)_n R^{23c} -, -OS(O)₂ R^{23d} -, -S(O)₂N(R^{24n}) R^{24p} és/vagy (csak a Het^{13} csoport esetén) oxo-csoport kapcsolódhat, ahol a felsoroltakban

Het^{13} 4-12 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent;



Het¹ - Het¹² egymástól függetlenül 4-12 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogén-atom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril-, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} és/vagy oxo-csoport kapcsolódhat;

R^{23a} - R^{23d} azonos vagy eltérő 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^{24a} - R^{24p} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

n értéke 0, 1, vagy 2; és

R^a - R^f egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

mimellett - ha mást nem közöltünk - az összes fent felsorolt aril- és aril-oxi-csoporthoz adott esetben egy vagy több szubsztituens kapcsolódhat -;

azzal a feltétellel, hogy

(a) ha R³ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot és ugyanakkor A -J-N(R²¹) vagy -J-O- csoportot jelent, akkor B nem jelenthet -N(R²²)-, -S(O)_n- vagy -O- csoportot vagy az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz az -N(R²²)- csoportrészzel kapcsolódó -N(R²²)-Z- csoportot;

(b) ha R² -E-OR¹⁶ vagy -E-N(R¹⁷)R¹⁸ képletű csoportot jelent, amelyekben E vegyértékkötést képvisel, akkor

(i) A nem jelenthet vegyértékkötést vagy -J-N(R²¹)- vagy -J-O- csoportot, és

(ii) B nem jelenthet -N(R²²)-, -S(O)_n- vagy -O- csoportot vagy az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz az -N(R²²)- csoportrészzel kapcsolódó -N(R²²)-Z- csoportot;



(c) Het¹ és Het¹³ nem jelenthet kondenzált benzol- vagy piridingyűrűt tartalmazó kilenctagú heterociklusos csoportot; és

(d) a következő vegyületek nem tartoznak az (I) általános képletű vegyületek körébe:

3,7-bisz(1-fenil-etil)-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán,

2-[4-(1-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-3-il)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-on-1,1-dioxid,

3-metil-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán,

3-ciklohexil-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán,

3-(tiazol-2-il)-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán,

3-(2-pirimidil)-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán, és

3-(5,5-dimetoxi-pentil)-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán.

A fenti meghatározásnak megfelelő (I) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászatilag alkalmazható származékait a továbbiakban együttesen "a találmány szerinti vegyületek"-nek nevezzük.

Az alkilcsoportok és alkoxics csoportok - ha mást nem közlünk - egyenesláncú csoportok, továbbá a kellő szénatomszámú (azaz legalább 3 szénatomot tartalmazó) csoportok elágazó láncú és/vagy gyűrűs csoportok is lehetnek. A legalább 4 szénatomos alkil- és alkoxics csoportokban nyíltláncú és gyűrűs csoportrészek egyaránt előfordulhatnak. A legalább 2 szénatomos alkil- és alkoxics csoportokban telítetlen kötések és/vagy láncközi oxigén- és/vagy kénatomok is szerepelhetnek. Ha mást nem közlünk, az alkil- és alkoxics csoportok adott esetben egy vagy több halogén-szubsztituenst, célszerűen fluor-szubsztituenst is hordozhatnak.

Az alkilén-csoportok - ha mást nem közlünk - egyenes láncúak, továbbá a kellő szénatomszámú (azaz legalább 2 szénatomot tartalmazó - csoportok elágazó láncúak is lehetnek. Az alkilén-láncok telítettek lehetnek, de a legalább 2 szénatomos alkilén-csoportokban telítetlen kötések és/vagy láncközi oxigén- és/vagy kénatomok is



szerepelhetnek. Ha mást nem közlünk, az alkiléncsoportok adott esetben egy vagy több halogén-szubsztituens is hordozhatnak.

Az "arilcsoport" megjelölésen 6-10 szénatomos arilcsoportokat, például fenil-, naftil- és hasonló csoportokat értünk. Az "aril-oxi-csoport" megjelölésen 6-10 szénatomos aril-oxi-csoportokat, így fenoxi-, naftoxi- és hasonló csoportokat értünk. Félreértések elkerülése végett rögzítjük, hogy az aril-oxi-csoportok az oxicsoport oxigénatomjánál kapcsolódnak a molekula többi részéhez. Ha mást nem közlünk, az aril- és aril-oxi-csoportokhoz egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, köztük halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het^1 , aril-, (ehhez az arilcsoporthoz nem kapcsolódhat további aril-szubsztituens) $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ és/vagy $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ csoport kapcsolódhat - a felsorolt képletekben Het^1 , R^{23a} - R^{23d} , R^{24a} - R^{24p} és n jelentése a fenti. A szubsztituált aril- és aril-oxi-csoportok előnyösen 1-3 szubsztituenset hordozhatnak.

A "halogénatom" megjelölésen fluor-, klór-, bróm- és jódatomokat értünk.

A "Het" csoportok (Het^1 - Het^{13}) például 4-12 tagú, 1-4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó gyűrűk vagy gyűrűrendszerek lehetnek. A Het csoportok teljesen telített, teljesen aromás, részlegesen telített és/vagy biciklusos csoportok lehetnek. A heterociklusos csoportok közül példaként a benzodioxanil-, benzodioxepanil-, benzodioxolil-, benzofuranil-, benzofurazanil-, benzimidazolil-, benzomorfolinil-, benzotiofenil-, kromanil-, cinnolinil-, dioxanil-, furanil-, hidantoinil-, imidazolil-, imidazo[1,2-a]piridinil-, indolil-, izokinolinil-, izoxazolil-, maleimido-, morfolinil-, oxazolil-, ftalazinil-, piperazinil-, piperidinil-, purinil-, piranil-, pirazinil-, pirazolil-, piridinil-, pirimidinil-, pirrolidinonil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, pirrolil-, kinazolinil-, kinolinil-, 3-szulfolenil-, tetrahidropiranil-, tetrahidrofuranil-, tiazolil-, tienil-, tiokromanil- és triazolilcsoportot említjük meg. A Het^1 csoport például piperazinil- vagy tiazolilcsoport lehet.



A Het² csoport például tiazolilcsoport lehet. A Het⁴ csoport például izoxazolil- vagy tetrahidropiránil-csoport lehet. A Het⁵ csoport például morfolinil-, piperazinil- és piridinilcsoport lehet. A Het⁶ csoport például izoxazolil- vagy tetrahidropiránil-csoport lehet.

Ha egy Het csoporthoz (azaz a Het¹ - Het¹³ csoportokhoz) szubsztituensként egy vagy több aril- és/vagy Het¹ csoport kapcsolódik, ezekhez a szubsztituensekhez már nem kapcsolódhat további aril- és/vagy Het¹ szubsztituens. A szubsztituensek bármelyik szubsztituálható atomnál kapcsolódhatnak a Het (Het¹ - Het¹³) csoportokhoz, a szubsztituálható heteroatomokat is beleértve. A Het (Het¹ - Het¹³) csoportok a gyűrűrendszer bármelyik alkalmas atomjával kapcsolódhatnak a molekula további részéhez, a heteroatomokat vagy a gyűrűrendszer részét képező kondenzált karbociklusos gyűrű atomjait is beleértve. A Het (Het¹ - Het¹³) csoportok N-oxidjaik és S-oxidjaik formájában is előfordulhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható származékai közé tartoznak a sók és a szolvátok. A sók közül a savaddíciós sókat említjük meg. A gyógyászatilag alkalmazható származékok továbbá a 3,8-diaza-biciklo[3.2.1]oktánváz tercier nitrogénatomjain vagy a Het (Het¹ - Het¹³) csoportban szereplő tercier nitrogénatomokon képezett 1-4 szénatomos alkil-kvaterner ammóniumsók és N-oxidok is lehetnek, azzal a feltétellel, hogy ha a vegyületek N-oxidok, akkor

(a) a Het (Het¹ - Het¹³) csoportok egyike sem tartalmaz oxidálatlan kénatomot, és/vagy

(b) ha B Z-S(O)_n- csoportot jelent, ebben n értéke nem lehet zero.

Az (I) általános képletű vegyületek tautomer módosulatok formájában is képződhetnek. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges tautomer módosulatára és ezek elegyeire kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus szénatomot is tartalmazhatnak, ennek megfelelően optikai izomerek és/vagy diasztereoizomerek formájában létezhetnek. A diasztereoizomereket szokásos módszerekkel, például



kromatografálással vagy frakcionált kristályosítással választhatjuk el egymástól. A különböző sztereoizomereket szokásos módszerekkel, például frakcionált kristályosítással vagy nagy teljesítményű folyadékkromatografálással különíthetjük el az azokat tartalmazó elegyekből (például racemátokból). Más megoldás szerint a kívánt optikai izomereket optikailag aktív kiindulási anyagokból állíthatjuk elő racemizálódást vagy epimerizálódást nem okozó reakciókörülmények között. Ismét más megoldás szerint az egyedi izomerek elválasztása során először az izomerek elegyét megfelelő származékká - például homokirális karbonsavval képezett származékává - alakítjuk, majd a képződött diasztereoizomer észter-pár egyedi tagjait szokásos módszerekkel (így szilikagélen végzett kromatografálással vagy nagy teljesítményű folyadékkromatografálással) szétválasztjuk egymástól. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges sztereoizomerjére és ezek összes lehetséges elegyére kiterjed

Külön megemlíti azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

R^1 -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} vagy -S(O)₂R⁹ képletű csoportot jelent, vagy olyan

1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként

és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het¹, -C(O)R^{5a},

-OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} és/vagy -S(O)₂R⁹ csoport kapcsolódhat,

ahol az utóbbiakban

R^{5a} - R^d egymástól függetlenül hidrogénatomot, arilcsoportot, Het⁴ csoportot vagy

olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként

és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-, ciano-, nitro-, aril- és/vagy Het³ csoport kapcsolódhat; vagy

R^{5d} és R⁸ együtt 3-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy adott esetben egy vagy több 1-3 szénatomos alkil-szubsztituenst hordozhat;



R^7 olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ és/vagy Het^5 csoport kapcsolódhat;

R^9 arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat;

R^2 hidrogénatomot, halogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, $-OR^{16}$ vagy $-E-N(R^{17})R^{18}$ csoportot jelent, vagy R^3 -mal együtt $=O$ csoportot alkot; és

R^4 olyan aril- vagy piridilcsoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het^1 , aril-, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$ és/vagy $-OS(O)_2R^{23d}$ csoport kapcsolódhat.

A találmány szerinti vegyületek közül továbbá azokat említjük meg, amelyekben Het^1 és Het^{13} azonos vagy eltérő 4-8 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, adott esetben a korábbiakban közöltek szerint szubsztituált heterociklusos csoportot jelent.

A találmány szerinti vegyületek közül továbbá azokat a származékokat említjük meg, amelyekben

R^1 Het^2 , $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ vagy $-S(O)_2R^9$ képletű csoportot jelent, vagy olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het^1 , $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ és/vagy $-S(O)_2R^9$ csoport kapcsolódhat, vagy $-CH_2-C(O)-$ (szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkil)-csoportot vagy olyan $-CH_2-C(O)-$ aryl-csoportot jelent, amelynek arilcsoportjához adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-,



nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het^1 , aril-, (amely további aril-szubsztituenszt nem hordozhat), $-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ és/vagy $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ csoport kapcsolódhat;

R^2 és R^3 nem alkothat együtt $=O$ csoportot;

G nem jelenthet vegyértékkötést; és/vagy

Het^3 és Het^4 azonos vagy eltérő 4-8 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, adott esetben a korábbiakban közöltek szerint szubsztituált heterociklusos csoportot jelent.

A találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

a hullámos vonal cisz-izomert jelöl;

R^1 Het^2 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ vagy $-S(O)_2R^9$ képletű csoportot jelent, vagy olyan 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, adott esetben szubsztituált fenil-, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ és/vagy $-S(O)_2$ -(1-6 szénatomos alkil)-csoport kapcsolódhat, amelyekben

R^{5a} és R^{5b} egymástól függetlenül hidrogénatomot, adott esetben szubsztituált fenilcsoportot, Het^4 csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogénatom, hidroxilcsoport és/vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport kapcsolódhat;

R^7 olyan 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, adott esetben szubsztituált fenil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ és/vagy Het^5 csoport kapcsolódhat, és az utóbbiakban

R^{13a} és R^{13b} azonos vagy eltérő 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;



R^8 -D-(adott esetben szubsztituált fenil)-, -D-Het⁶, -D-S(O)₂R^{15a}, -D-C(O)-(1-6 szénatomos alkil)- vagy -D-C(O)OR^{15b} csoportot vagy olyan 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoprot kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben

R^{15a} és R^{15b} egymástól függetlenül adott esetben szubsztituált fenilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano- és/vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport kapcsolódhat, és

D vegyértékkötést vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

R^9 adott esetben szubsztituált fenilcsoportot vagy olyan 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano- és/vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport kapcsolódhat;

R^3 hidrogénatomot vagy 1-2 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R^2 -vel együtt =O csoportot alkothat;

R^2 hidrogénatomot vagy 1-2 szénatomos alkil-, -OR¹⁶ vagy -N(H)R¹⁷ csoportot jelent, vagy R^3 -mal együtt =O csoportot alkothat, és az itt felsorolt csoportokban

R^{16} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, -E-(adott esetben szubsztituált fenil)-, -C(O)R^{19a} vagy -C(O)OR^{19b} csoportot jelent, és

R^{17} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, -E-(adott esetben szubsztituált fenil)-, -C(O)R^{19a} vagy -C(O)N(H)R^{20a} csoportot jelent, amelyekben

R^{19a} és R^{19b} egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált fenil- vagy Het¹⁰ csoportot jelent,

R^{20a} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

E vegyértékkötést vagy 1-2 szénatomos alkilcsoportot jelent;

A -G- képletű csoportot jelent, amelyben

G vegyértékkötést vagy 1-5 szénatomos alkilcsoportot képvisel;



B -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)_n- vagy -Z-O- képletű csoportot jelent, ahol a három utóbbi csoport a Z- csoportrésszel kapcsolódik az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz, és a felsoroltakban

Z vegyértékkötést vagy 1-3 szénatomos alkilén-csoportot jelent;

R⁴ olyan fenil- vagy Het¹³ csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, adott esetben szubsztituált fenil-, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h}, -N(H)C(O)N(H)R^{24j}, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)₂R^{23c}, és/vagy -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} csoport kapcsolódhat, ahol a felsoroltakban

Het¹³ 5-10 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent;

Het¹ - Het¹² egymástól függetlenül 5-10 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, adott esetben szubsztituált fenil-, amino-, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h}, -S(O)_nR^{23c} és/vagy oxo-csoport kapcsolódhat;

R^a - R^f egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-2 szénatomos alkilcsoportot jelent;

a fenilcsoporthoz esetleges szubsztituensek azonosak vagy eltérőek lehetnek, és jelentésük halogénatom vagy hidroxil-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(H)R^{24e}, -N(H)C(O)R^{24h}, -N(H)CO)N(H)R^{24j}, -N(H)S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c} és/vagy -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} csoport;

és a korábban felsorolt csoportokban R^{23a} - R^{23c}, R^{24c}, R^{24d}, R^{24e}, R^{24h}, R^{24j}, R²⁴ⁿ és R^{24p} azonos vagy eltérő 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és



n értéke 1;

mimellett ha mást nem közlünk, az alkil- és alkoxicsoportok egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs vagy gyűrűs és nyíltláncú részt egyaránt tartalmazó, telített vagy telítetlen csoportok lehetnek, amelyek adott esetben egy vagy több oxigénatommal lehetnek megszakítva, és/vagy egy vagy több fluor- vagy klór-szubsztituenst hordozhatnak.

A találmány szerinti vegyületek előnyösebb képviselői azok a származékok, amelyekben

R^1 Het², $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(H)R^8$ vagy $-S(O)_2$ -(1-5 szénatomos alkil)-csoportot jelent, vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, Het¹, $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-C(O)N(H)$ -(1-4 szénatomos alkil)-, $-S(O)_2$ -(1-6 szénatomos alkil)- és/vagy adott esetben egy vagy több halogén-, ciano- és/vagy 1-2 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoport kapcsolódhat, amelyekben

Het² 1-4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó ötagú heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több ciano-, halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituens kapcsolódhat;

R^{5a} és R^{5b} egymástól függetlenül hidrogénatomot, adott esetben egy vagy több halogén-, ciano- és/vagy 1-2 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot, vagy olyan 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogénatom, és/vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport kapcsolódhat;

R^7 olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, 1-2 szénatomos alkoxi-, $-SO_2$ -(1-4 szénatomos alkil)-, $-C(O)$ -(1-5 szénatomos alkil)- és/vagy Het⁵ csoport kapcsolódhat, és az utóbbiakban



Het¹ és Het⁵ azonos vagy eltérő 5-7 tagú, 1-4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő ciano-, halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy -C(O)-(1-4 szénatomos alkil)-szubsztituens kapcsolódhat;

R⁸ Het⁶ csoportot, -S(O)₂R^{15a} csoportot, adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy -S-(1-4 szénatomos alkil)-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogénatom és/vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoport kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben

Het⁶ 5-7 tagú, 1-4 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő ciano-, halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituens kapcsolódhat; és

R^{15a} 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent;

R³ hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent;

R² hidrogénatomot vagy -OR¹⁶ vagy -N(H)R¹⁷ csoportot jelent, amelyekben R¹⁶ hidrogénatomot, 1-2 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, és

R¹⁷ hidrogénatomot, 1-2 szénatomos alkilcsoportot, -C(O)O-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot vagy adott esetben egy vagy több hidroxil-, ciano-, halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó -(CH₂)₀₋₁-fenilcsoportot jelent;

A 1-4 szénatomos alkilcsoportot képviseli;



B -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂- vagy -Z-O- képletű csoportot jelent, ahol a három utóbbi csoport a Z- csoportrésszel kapcsolódik az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz, és a felsoroltakban

Z vegyértékkötést vagy 1-2 szénatomos alkilén-csoportot jelent;

R⁴ adott esetben egy vagy több ciano-, halogén-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituens hordozó fenilcsoportot jelent; és

R^a - R^f egyaránt hidrogénatomot jelent;

mimellett ha mást nem közlünk, az alkil- és alkoxicsoporthok egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs vagy gyűrűs és nyítláncú részt egyaránt tartalmazó, telített vagy telítetlen csoportok lehetnek, amelyek adott esetben egy vagy több oxigénatommal lehetnek megszakítva, és/vagy egy vagy több fluor- vagy klór-szubsztituens hordozhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

R¹ Het², -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ vagy -S(O)₂-(1-5 szénatomos alkil)-csoportot jelent, vagy olyan 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, ami adott esetben oxigénnel lehet megszakítva és/vagy adott esetben gyűrűs és nyítláncú részt egyaránt tartalmazhat, és/vagy amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)N(H)-(1-3 szénatomos alkil)-, -S(O)₂-(1-3 szénatomos alkil)- és/vagy adott esetben egy vagy több fluor és/vagy metoxi-szubsztituens hordozó fenilcsoport kapcsolódhat, amelyekben

Het² 1-2 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó öttagú heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több halogén-, 1-2 szénatomos alkil- és/vagy 1-2 szénatomos alkoxi-szubsztituens kapcsolódhat;

R^{5a} és R^{5b} egymástól függetlenül hidrogénatomot, adott esetben egy vagy több fluor- és/vagy metoxi-szubsztituens hordozó fenilcsoportot, vagy olyan 1-4 szénatomos



alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként vagy végcsoportként metoxicsoport kapcsolódhat;

R^7 olyan 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, ami adott esetben telítetlen lehet, és/vagy amihez adott esetben szubsztituensként vagy végcsoportként egy hidroxil-, ciano-, metoxi-, $-SO_2$ -(1-2 szénatomos alkil)-, $-C(O)$ -(1-4 szénatomos alkil)- vagy Het^5 csoport kapcsolódhat, és az utóbbiakban

Het^1 és Het^5 azonos vagy eltérő 5-7 tagú, 1-3 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi- és/vagy $-C(O)$ -(1-2 szénatomos alkil)-szubsztituens kapcsolódhat;

R^8 Het^6 csoportot, $-S(O)_2R^{15a}$ csoportot, adott esetben egy vagy több fluor-, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos alkoxi-, $-S$ -(1-2 szénatomos alkil)- és/vagy $-S$ -(fluorozott 1-2 szénatomos alkil)-szubsztituens hordozó fenilcsoportot vagy olyan 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, ami adott esetben telítetlen lehet és/vagy gyűrűs és nyíltláncú részt egyaránt tartalmazhat és/vagy oxigénatommal lehet megszakítva, és/vagy metoxi-szubsztituens vagy -végcsoportot hordozhat; és a felsorolt képletekben

Het^6 5-7 tagú, 1-3 oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő 1-2 szénatomos alkil- és/vagy 1-2 szénatomos alkoxi-szubsztituens kapcsolódhat; és

R^{15a} adott esetben egy vagy több 1-2 szénatomos alkil- és/vagy 1-2 szénatomos alkoxi-szubsztituens hordozó fenilcsoportot jelent;

R^3 hidrogénatomot jelent;

R^2 hidrogénatomot vagy $-NH_2$ vagy $-OR^{16}$ csoportot jelent, amelyben

R^{16} hidrogénatomot vagy adott esetben egy vagy több ciano- és/vagy 1-2 szénatomos alkoxi-szubsztituens hordozó fenilcsoportot jelent;

A 1-3 szénatomos alkilcsoportot képvisel;



B -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)₂- vagy -Z-O- képletű csoportot jelent, ahol a három utóbbi csoport a Z- csoportrésszel kapcsolódik az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz, és a felsoroltakban

Z vegyértékkötést vagy CH₂ csoportot jelent; és

R⁴ fenilcsoportot jelent, amihez legalább egy ciano-szubsztituens és adott esetben egy két további ciano-, halogén- és/vagy nitro-szubsztituens kapcsolódhat; mimellett ha mást nem közlünk, az alkil- és alkoxycsoportok egyenes vagy elágazó láncú csoportok lehetnek.

A találmány szerinti vegyületek kiemelkedően előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

R¹⁶ hidrogénatomot vagy 1-3 metoxycsoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelent;

A 1-3 szénatomos alkilencsoportot jelent;

B -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O)_n- vagy -Z-O- képletű csoportot jelent, ahol a három utóbbi csoport a Z- csoportrésszel kapcsolódik az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz, és a felsoroltakban

Z vegyértékkötést vagy - ha R² hidrox- vagy aminocsoportot jelent - CH₂ csoportot képvisel; és

R⁴ fenilcsoportot jelent, amihez a B csoporthoz viszonyítva 4-es helyzetben egy ciano-szubsztituens kapcsolódik, és adott esetben a B csoporthoz viszonyítva 2-es helyzetben egy további ciano-szubsztituens kapcsolódhat.

Egy további szempont szerint a találmány (Ia) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatiilag alkalmazható származékaira vonatkozik - a képletben

a hullámos vonal esetleges cisz/transz izomériát jelöl,

R¹ Het², -C(O)R^{5a2}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d}, -S(O)₂R⁹ vagy -CH₂C(O)-(szubsztituálatlan 1-6 szénatomos alkil)-csoportot jelent, vagy olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy

vagy több halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het^{1a}, -C(O)R^{5a1}, -OR^{5b}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} és/vagy -S(O)₂R⁹ csoport kapcsolódhat, amelyekben

R^{5a1} Het^{4a} csoportot vagy olyan arilcsoportot jelent, amihez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril- (ami további aril-szubsztituenset nem hordozhat), -N(1-6 szénatomos alkil)R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} és/vagy -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} csoport kapcsolódhat;

R^{5a2} hidrogénatomot, arilcsoportot, Het^{4a} csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het^{3a} és/vagy -NHC(O)R¹⁰ csoport kapcsolódhat;

R^{5b} - R^{5d} egymástól függetlenül hidrogénatomot, arilcsoportot, Het⁴ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het³ és/vagy -NHC(O)R¹⁰ csoport kapcsolódhat, ahol az utóbbiban R¹⁰ hidrogénatomot, arilcsoportot vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano-, aril- és/vagy -NHC(O)R¹¹ csoport kapcsolódhat, és az utóbbiban R¹¹ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent; vagy R^{5d} és R⁸ együtt 3-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy adott esetben egy vagy több 1-3 szénatomos alkil-szubsztituenset hordozhat;

R⁶ hidrogénatomot, arilcsoportot, -C(O)R^{12a}, -C(O)OR^{12b} vagy -C(O)N(H)R^{12c} csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztitu-



ensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben

R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, vagy

R^{12a} és R^{12c} hidrogénatomot jelent;

X oxigén- vagy kénatomot jelent;

R^7 arilcsoportot vagy olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ és/vagy Het^5 csoport kapcsolódhat, és az utóbbiakban

R^{13a} és R^{13b} egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent;

R^8 R^{5d} -vel együtt 3-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy adott esetben egy vagy több 1-3 szénatomos alkil-szubsztituenst hordozhat, vagy

R^8 hidrogénatomot, -D-aril, -D-ariloxi, -D- Het^6 , -D- $N(H)C(O)R^{14a}$, -D- $S(O)_2R^{15a}$, -D- $C(O)R^{14b}$, -D- $C(O)OR^{15b}$ vagy -D- $C(O)N(R^{14c})R^{14d}$ csoportot vagy olyan 1-12 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoportot jelent, amelyekhez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben

R^{14a} - R^{14d} egymástól függetlenül hidrogénatomot, arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, vagy

R^{14c} és R^{14d} együtt 3-6 szénatomos alkilén-csoportot alkot;



R^{15a} és R^{15b} egymástól függetlenül arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat; és D vegyértékkötést vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

R^9 arilcsoportot, Het⁷ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat;

R^3 hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^2 hidrogénatomot, halogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy

-E-OR¹⁶ vagy -E-N(R¹⁷)R¹⁸ csoportot jelent, és a felsorolt képletekben

R¹⁶ hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a},

-C(O)OR^{19b} vagy -C(O)N(R^{20a})R^{20b} csoportot jelent;

R¹⁷ hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril, -E-Het⁸, -C(O)R^{19a},

-C(O)OR^{19b}, -S(O)₂R^{19c}, -[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b} vagy -C(NH)NH₂ csoportot jelent; és

R¹⁸ hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril vagy -C(O)R^{19d} csoportot jelent, amelyekben

R^{19a} - R^{19d} egymástól függetlenül aril- vagy Het¹⁰ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, aril- és/vagy Het⁹ csoport kapcsolódhat, vagy

R^{19a} és R^{19d} egymástól függetlenül hidrogénatomot is jelenthet;

R^{20a} és R^{20b} egymástól függetlenül hidrogénatomot, aril- vagy Het¹² csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, aril- és/vagy Het¹¹ csoport kapcsolódhat, vagy együtt 3-6 szénatomos alkilcsoportot alkotnak, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva;

E vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

p értéke 1 vagy 2;



A -G-, -J-N(R²¹)- vagy -J-O- képletű csoportot jelent, ahol a két utóbbi csoport az N(R²¹)- illetve O- csoportrésszel kapcsolódik az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz;

B -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n- vagy -Z-O- képletű csoportot jelent, ahol a két utóbbi csoport a Z- csoportrésszel kapcsolódik az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz; és a felsorolt képletekben

G 1-6 szénatomos alkilencsoportot jelent;

J 2-6 szénatomos alkilencsoportot jelent;

Z vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilencsoportot jelent; és

R²¹ és **R²²** egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R⁴ olyan aril- vagy Het¹³ csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril-, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} és/vagy (csak a Het¹³ csoport esetén) oxo-csoport kapcsolódhat, ahol a felsoroltakban

Het¹³ 4-8 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent;

Het¹ - Het¹² egymástól függetlenül 4-12 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril-, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k},

$-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$, $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ és/vagy oxo-csoport kapcsolódhat;

Het^{1a} , Het^{3a} és Het^{4a} egymástól függetlenül 4-8 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het^1 , aril-, $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$, $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ és/vagy oxo-csoport kapcsolódhat;

R^{23a} - R^{23d} azonos vagy eltérő 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^{24a} - R^{24p} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

n értéke 0, 1, vagy 2; és

R^a - R^f egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

mimellett - ha mást nem közöltünk - az összes fent felsorolt aril- és aril-oxi-csoporthoz adott esetben egy vagy több szubsztituens kapcsolódhat -;

azzal a feltétellel, hogy

(a) ha R^3 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot és ugyanakkor A $-J-N(R^{21})$ vagy $-J-O-$ csoportot jelent, akkor B nem jelenthet $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$ vagy $-O-$ csoportot vagy az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz az $-N(R^{22})-$ csoportrészszel kapcsolódó $-N(R^{22})-Z-$ csoportot; és

(b) ha R^2 $-E-OR^{16}$ vagy $-E-N(R^{17})R^{18}$ képletű csoportot jelent, amelyekben E vegyértékkötést képvisel, akkor

(i) A nem jelenthet vegyértékkötést vagy $-J-N(R^{21})-$ vagy $-J-O-$ csoportot, és



(ii) B nem jelenthet $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$ vagy $-O-$ csoportot vagy az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz az $-N(R^{22})-$ csoportrésszel kapcsolódó $-N(R^{22})-Z-$ csoportot.

A továbbiakban a fenti meghatározásnak megfelelő (Ia) általános képletű vegyületeket és azok gyógyászatiilag alkalmazható származékait is "a találmány szerinti vegyületek"-nek nevezzük.

Az (Ia) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői között felsorolt megfelelő származékok.

Az (Ia) általános képletű vegyületek további előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben

R^1 Het^{1a} vagy $-C(O)R^{5a1}$ szubsztituenst vagy végcsoportot hordozó 1-2 szénatomos alkilcsoportot vagy $-C(O)R^{5a2}$ vagy $-CH_2C(O)-$ (szubsztituálatlan 1-4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, és ezekben

R^{5a1} egy vagy két halogén- és/vagy 1-2 szénatomos alkoxi-szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent, és

R^{5a2} hidrogénatomot, Het^{4a} csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több 1-3 szénatomos alkoxics csoport és/vagy halogénatom kapcsolódhat;

G 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

Het¹³ egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot jelent; és

Het^{1a}, Het^{3a} és Het^{4a} egymástól függetlenül öt- vagy hattagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amelyekhez adott esetben 1-3 azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatom vagy ciano-, oxo-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aril-, $-N(H)R^{24a}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(H)R^{24e}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$ és/vagy $-S(O)_nR^{23c}$ csoport kapcsolódhat.

A találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői közé tartoznak a példákban felsorolandó származékok.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására is a találmány tárgyát képezi. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 és $R^a - R^f$ jelentése a fenti - egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben L^1 kilépő atomot vagy csoportot, például halogénatomot vagy mezilát- vagy tozilátcsoporthoz jelent, és R^2, R^3, R^4 , A és B jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például -10°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, alkalmas bázis (például trietil-amin vagy kálium-karbonát) és alkalmas oldószer (például diklór-metán, acetonitril vagy dimetil-szulfoxid) jelenlétében végezzük; vagy

(b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A 2 szénatomos alkilénecsoporthoz jelent, és R^2 és R^3 együtt $=\text{O}$ csoportot alkot, egy (II) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyülettel - a képletben R^4 és B jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például szobahőmérsékleten végezzük, alkalmas szerves oldószer (például etanol) jelenlétében; vagy

(c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A CH_2 csoportot és $R^2 -\text{OH}$ vagy $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{17}$ csoportot jelent, egy (II) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel - a képletben Y O vagy $\text{N}(\text{R}^{17})$ csoportot jelent, és R^3, R^4, R^{17} és B jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például megnövelt (így 60°C és a reakcióelegy forráspontja közötti) hőmérsékleten végezzük alkalmas oldószer (például rövidszénláncú alkohol, így izopropanol, acetonitril vagy vizes rövidszénláncú alkohol) jelenlétében; vagy

(d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz, B 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz és R^2 és R^3 egyaránt hidrogénatomot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 és R^3 együtt $=\text{O}$ csoportot alkot, alkalmas redukálószerrel redukálunk; a reakciót például

úgy végezzük, hogy a C=O csoportot alkalmas aktiválószerrel (így tozil-hidrazinnal) aktiváljuk alkalmas redukálószer (például nátrium-bórhidrid vagy nátrium-ciano-bórhidrid) és alkalmas szerves oldószer [például rövidszénláncú (így 1-6 szénatomos) alkanol] jelenlétében; vagy

(e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 és R^3 egyaránt hidrogénatomot jelent, és (1) A vegyértékkötést vagy $-J-N(R^{21})-$ csoportot, B pedig 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz jelent, vagy (2) A 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz, B pedig $-N(R^{22})-$ vagy $-N(R^{22})-Z-$ csoportot jelent, amely utóbbi csoport az $N(R^{22})$ csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 szubsztituenst hordozó szénatomhoz, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 és R^3 együtt $=O$ csoportot alkot, alkalmas redukálószerrel (például lítium-alumínium-hidriddel) redukálunk alkalmas oldószer (például tetrahidrofurán) jelenlétében; vagy

(f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz, B vegyértékkötést, 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz vagy Z helyén 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz tartalmazó $-Z-N(R^{22})-$, $-Z-S(O)_n-$ vagy $-Z-O-$ csoportot, R^2 hidroxilcsoporthoz és R^3 hidrogénatomot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 és R^3 együtt $=O$ csoportot alkot, alkalmas redukálószerrel (például nátrium-bórhidriddel) redukálunk alkalmas szerves oldószer (például tetrahidrofurán) jelenlétében; vagy

(g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben B $-Z-O-$ csoportot jelent, egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^a - R^f , A és Z jelentése a fenti - egy (VII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^4 jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például a Mitsunobu reakciók körülményei között végezhetjük például szobahőmérséklet és az elegy visszafolytatási pontja közötti hőmérsékleten, egy tercier foszfin (így tributil-foszfin vagy trifenil-foszfin), egy azodikarbonsav-származék [így azodikarbonsav-dietil-észter vagy 1,1'-(azodikarbonil)-dipi-



peridin] és egy alkalmas szerves oldószer (így diklór-metán vagy toluol) jelenlétében; vagy

(h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben B -Z-O- csoportot jelent, egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VIII) általános képletű vegyülettel - a képletben L^2 kilépő atomot vagy csoportot, így halogénatomot vagy alkánszulfonát-, perfluor-alkánszulfonát- vagy arénszulfonát-csoportot jelent, és R^4 jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót szakember számára ismert körülmények között végezhetjük, például ha R 1- vagy 4-piridil-csoportot jelent, a reakciót 10°C és az elegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten, alkalmas bázis (így nátrium-hidrid) és alkalmas oldószer (így N,N-dimetil-formamid) jelenlétében hajthatjuk végre; vagy

(i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A 1-6 szénatomos alkiléncsoportot, B pedig az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz az -N(R^{22})- csoportrésszel kapcsolódó -N(R^{22})-Z- csoportot jelent, egy (IX) általános képletű vegyületet - a képletben A^a 1-6 szénatomos alkiléncsoportot jelent, és R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} és $R^a - R^f$ jelentése a fenti - egy (X) általános képletű vegyülettel - a képletben R^4 , Z és L^2 jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például 40°C -on végezhetjük alkalmas szerves oldószer, így acetonitril jelenlétében; vagy

(g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 -E-NH₂ csoportot jelent, egy (XI) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^3 , R^4 , $R^a - R^f$, A, B és E jelentése a fenti - redukálunk; a redukción például úgy végezzük, hogy a (XI) általános képletű vegyületet alkalmas oldószer (így vizes etanol) és alkalmas katalizátor (például csontszénre felvitt palládium) jelenlétében megfelelő nyomáson hidrogénezük; vagy

(k) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 -E-N(R^{18})C(O)N(H) R^{20a} csoportot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 -E-N(R^{18})H csoportot jelent, egy (XII) általános képletű vegyülettel -



a képletben R^{20a} jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például szobahőmérsékleten (így 25°C -on) végezzük alkalmas oldószer (így benzol) jelenlétében; vagy

(l) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 -E-N(H)[C(O)]₂NH₂ csoportot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 -E-NH₂ csoportot jelent, oxálsav-diamiddal reagáltatunk; a reakciót például -10°C és 25°C közötti hőmérsékleten végezzük egy alkalmas kapcsolószer [így 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid], egy alkalmas aktiválószer (így 1-hidroxi-benzotriazol), egy alkalmas bázis (így trietil-amin) és egy inert oldószer (így dimetil-formamid) jelenlétében; vagy

(m) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 -E-N(R^{17}) R^{18} képletű csoportot jelent, ahol R^{17} és R^{18} jelentése a fenti azzal a megszorítással, hogy R^{17} nem jelenthet hidrogénatomot, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 -E-N(H) R^{18} csoportot jelent, egy (XIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{17a} az R^{17} jelentésénél felsoroltakat jelenti a hidrogénatom kivételével, és L^3 kilépő atomot vagy csoportot, így halogénatomot (például klór- vagy brómatomot), p-nitro-fenolát-, 1-4 szénatomos alkoxid-, 1-4 szénatomos alkil-tiolát-csoportot vagy -OC(O) R^{19a} , -OC(O)OR^{19b} vagy -OS(O)₂ R^{19c} csoportot jelent, amelyekben R^{19a} - R^{19c} jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például az ilyen reakciók szokásos körülményei között végezhetjük; vagy

(n) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 -E-OR¹⁶ csoportot és ebben R^{16} 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril vagy -E-Het⁸ csoportot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 -E-OH csoportot jelent, egy (XIV) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{16a} 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril vagy -E-Het⁸ csoportot jelent, és az utóbbiakban E és Het⁸ jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük a Mitsunobu reakciók körülményei között, azaz például trifenil-foszfin, egy azodikarbonsav-származék [így 1,1'-(azodikarbonil)-



-dipiperidin] és egy alkalmas szerves oldószer (így diklór-metán) jelenlétében; vagy

(o) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 -E-OR¹⁶ csoportot és ebben R¹⁶ 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril vagy -E-Het⁸ csoportot jelent, egy (XV) általános képletű vegyületet - a képletben L², R¹, R³, R⁴, R^a - R^f, A, B és E jelentése a fenti - egy (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; a reakciót például szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük a Williamson reakciók körülményei között, azaz egy alkalmas bázis (így nátrium-hidrid vagy kálium-hidroxid) és egy alkalmas szerves oldószer (így dimetil-szulfoxid vagy dimetil-formamid) jelenlétében; vagy

(p) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 -E-OR¹⁶ csoportot jelent, és ebben R¹⁶ jelentése a fenti azzal a megszorítással, hogy nem jelenthet hidrogénatomot, egy megfelelő, R² helyén -E-OH csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet egy (XVI) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{16b} az R¹⁶ jelentésénél felsorolt csoportokat jelenti a hidrogénatom kivételével, L⁴ pedig kielőző atomot vagy csoportot, például halogénatomot, hidroxil-, alkánszulfonát- vagy arénszulfonát-csoportot vagy -OC(O)R^{19a} csoportot jelent, amelyben R^{19a} jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük, adott esetben inert szerves oldószer (így tetrahidrofurán vagy diklór-metán), alkalmas bázis (így trietil-amin vagy kálium-karbonát) és/vagy egy alkalmas kapcsolószer [például 1,3-diciklohexil-karbodiimid vagy 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid] jelenlétében, ahol a kapcsolószerhez adott esetben alkalmas katalizátort, például 4-(dimetil-amino)-piridint is adhatunk; így például ha R^{16b} helyén -C(O)R^{19a} csoportot és L⁴ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (XVI) általános képletű reagenst használunk, a reakciót szobahőmérsékleten (például 25°C-on) végezhetjük kapcsolószer például 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid], alkalmas katalizátor [például 4-(dimetil-amino)-piridin] és oldószer (például tetrahidrofurán) jelenlétében; vagy



(q) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 halogénatomot jelent, egy megfelelő, R^2 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkalmas halogénezőszerezrel (fluoratom bevitelére például dietil-amin-kén-trifluoriddal) reagáltatunk; vagy

(r) egy (XVII) általános képletű vegyületet - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^a - R^f , A és B jelentése a fenti - egy (XVIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 jelentése a fenti, és L^5 kilépő atomot vagy csoportot, például halogénatomot, hidroxil-, alkánszulfonát-, perfluor-alkánszulfonát-, arénszulfonát-, imidazol-, $R^{25}O$ - (ahol R^{25} például 1-10 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több halogén- és/vagy nitro-szubsztituens kapcsolódhat), $-OC(O)R^{5a}$, $-OC(O)OR^7$ vagy $-OS(O)_2R^9$ csoportot jelent, és az utóbbiakban R^{5a} , R^7 és R^9 jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például $-10^\circ C$ és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük, adott esetben alkalmas oldószer (így kloroform, acetonitril, 2-propanol, dietil-éter vagy elegyeik) és/vagy egy alkalmas bázis (így kálium-karbonát, piridin vagy trietil-amin) jelenlétében; vagy

(s) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 $-C(O)XR^7$ vagy $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ csoportot jelent, egy (XIX) általános képletű vegyületet - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^a - R^f , A, B és L^5 jelentése a fenti - egy (XX) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{26} - XR^7 vagy $-N(R^8)R^{5d}$ csoportot jelent, és az utóbbiakban R^{5d} , R^7 , R^8 és X jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például az (r) eljárásnál ismertetett körülmények között végezzük; vagy

(t) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 $-C(O)N(H)R^8$ csoportot jelent, egy (XVII) általános képletű vegyületet egy (XXI) általános képletű vegyülettel - a képletben R^8 jelentése a fenti - reagáltatunk; a reakciót például $0^\circ C$ és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezzük alkalmas szerves oldószer (így diklór-metán) jelenlétében, vagy szilárd fázisú reakciót hajtunk végre szakember számára jól ismert körülmények között; vagy



(u) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 a biszpidin-váz nitrogénatomjához viszonyított 2-es helyzetben hidroxilcsoporttal vagy $-N(H)R^6$ csoporttal szubsztituált, adott esetben egy vagy több, az R^1 csoport meghatározásánál korábban felsorolt további szubsztituenst is hordozó 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, egy (XVII) általános képletű vegyületet egy (XXII) általános képletű vegyülettel - a képletben Y^a -O- vagy $-N(R^6)-$ csoportot jelent, és R^{1a} 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent, ami adott esetben egy vagy több, az R^1 csoport meghatározásánál közölt további szubsztituenst hordozhat - reagáltatunk; a reakciót például a (c) eljárásnál közölt körülmények között végezhetjük; vagy

(v) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^a és/vagy R^b 1-4 szénatomos alkilcsoportot, R^1 pedig $-C(O)OR^7$ csoportot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^a és R^b hidrogénatomot, R^1 pedig $-C(O)OR^7$ csoportot jelent, egy vagy több ekvivalens (XXIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{27} 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és L^2 jelentése a fenti - reagáltatunk alkalmas erős bázis [azaz a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-gyűrűt a $-C(O)OR^7$ csoportot hordozó nitrogénatomhoz viszonyítva α -helyzetben deprotonálni képes bázis, például butil-lítium] jelenlétében; a reakciót például -80°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük alkalmas oldószer (így N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin, tetrahidrofurán vagy elegyeik) jelenlétében; vagy

(w) a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-váz nitrogénatomján oxidált (I) általános képletű vegyületek előállítására egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet alkalmas oxidálószerrel (például m-klór-peroxi-benzoessavval) oxidálunk a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-váz nitrogénatomján; a reakciót például 0°C -on végezhetjük alkalmas szerves oldószer, így diklór-metán jelenlétében; vagy

(x) az (I) általános képletű vegyületek 1-4 szénatomos alkil-kvaterner ammóniumsó-formáinak előállítására, ahol az 1-4 szénatomos alkilcsoport a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-váz nitrogénatomjához kapcsolódik, egy megfelelő (I) általános képletű



vegyületet a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-váz nitrogénatomján egy (XXIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; a reakciót például szobahőmérsékleten végezhetjük alkalmas szerves oldószer (így dimetil-formamid) jelenlétében, és a kapott terméket például alkalmas ellenion-forrás (így ammónium-acetát) jelenlétében tisztíthatjuk (például nagynyomású folyadékkromatografálással); vagy

(y) az (I) általános képletű vegyületekben egy meglévő R^4 csoportot ismert módszerekkel más R^4 csoporttá alakítunk; vagy

(z) az (I) általános képletű vegyületekben egy meglévő R^1 csoportot ismert módszerekkel más R^1 csoporttá alakítunk.

A (II) általános képletű kiindulási anyagokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXIV) általános képletű vegyületet - a képletben R^a - R^f jelentése a fenti - egy (XVIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót például az (r) eljárásnál megadott körülmények között végezhetjük.

A (III) általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Így például azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben

(1) B -Z-O- csoportot jelent, egy (VII) általános képletű vegyület és egy (XXV) általános képletű vegyület - a képletben R^2 , R^3 , A, Z és L^1 jelentése a fenti, és a két L^1 csoport azonos vagy eltérő lehet - kapcsolásával állíthatjuk elő; vagy

(2) B -N(R^{22})-Z- képletű csoportot jelent, ami az N(R^{22}) csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 csoporthoz hordozó szénatomhoz, és R^2 és R^3 együtt =O csoportot alkot, egy (XXVI) általános képletű vegyület - a képletben R^4 , R^{22} és Z jelentése a fenti - és egy (XXVII) általános képletű vegyület - a képletben A és L^1 jelentése a fenti, és L^6 kilépő atomot vagy csoportot, például halogénatomot vagy hidroxilcsoportot jelent - kapcsolásával állíthatjuk elő;

a reakciót mindkét esetben szakember számára jól ismert körülmények között végezhetjük.



Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben A 2 szénatomos alkilénecsoporthoz és R^2-OR^{16} képletű csoportot jelent, és az utóbbiban R^{16} 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril- vagy -E-Het⁸ csoportot képvisel, úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet egy (XXVIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^3 , R^4 , R^{27} és B jelentése a fenti - reagáltatunk. A reakciót például szobahőmérséklet (így 25°C) és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük, alkalmas bázis (így kálium-karbonát) és alkalmas szerves oldószer (így acetonitril) jelenlétében. Ezután az észter funkciós csoportot szakember számára jól ismert módszerekkel $-CH_2-L^1$ csoporttá alakítjuk, ahol L^1 jelentése a fenti.

Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben A 2-6 szénatomos alkilénecsoporthoz jelent, úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő (XXIX) általános képletű vegyületeket - a képletben A^b vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz jelent, és R^2 , R^3 , R^4 és B jelentése a fenti - alkalmas oldószerben (például dietil-éterben, tetrahidrofuránban vagy elegyeikben) egy boránnal vagy borán-Lewis bázis komplexszel (például borán-dimetil-szulfid komplexszel) reagáltatjuk, majd a kapott borán adduktot alkalmas oxidálószerrel (például nátrium-perboráttal) oxidáljuk, végül az így kialakított hidroxilcsoportot ismert módon a kívánt L^1 kilépő csoporttá alakítjuk.

Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben A 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz, B pedig $-Z-N(R^{22})-$ képletű csoportot jelent, ami a Z csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz, úgy is előállíthatjuk, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet egy (XXX) általános képletű vegyülettel - a képletben A^a , Z, R^2 , R^3 és R^{22} jelentése a fenti - kapcsolunk. A kapcsolási reakciót például szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük, adott esetben alkalmas oldószer és/vagy alkalmas bázis jelenlétében. Ezután a kapott vegyület hidroxilcsoportját szakember számára ismert módon a kívánt L^1 kilépő csoporttá alakítjuk.

Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben B $-Z-S(O)-$ vagy



-Z-S(O)₂- képletű csoportot jelent, a megfelelő, B helyén -Z-S- csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek oxidálásával is előállíthatjuk - a képletekben Z jelentése a fenti. Oxidálószerként például m-klór-peroxi-benzoetsavat használhatunk. A reakciót alkalmas szerves oldószer jelenlétében végezhetjük.

Az (V) általános képletű vegyületeket szakember számára ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Az (V) általános képletű vegyületek előállításának lehetséges módszereire a következő példákat közöljük:

Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyekben B -CH₂O- csoportot és Y -O- csoportot jelent, egy (VII) általános képletű vegyület és egy (XXXI) általános képletű vegyület - a képletben R³ és L² jelentése a fenti - reagáltatásával állíthatjuk elő. A reakciót például megnövelt (így 60°C és a reakcióelegy visszafolytási pontja közötti) hőmérsékleten, alkalmas bázis (például kálium-karbonát vagy nátrium-hidroxid) jelenlétében, alkalmas szerves oldószerben (például acetonitrilben vagy víz és toluol keverékében) végezhetjük. A reakciót azonban a szakirodalomban közölt más ismert körülmények között is végrehajthatjuk.

Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyekben R¹ hidrogénatomot, B vegyértékkötést, 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz, vagy Z helyén az R³ csoportot hordozó szénatomhoz kapcsolódó 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz tartozó -Z-O-, -Z-N(R²²)- vagy -Z-S(O)_n- csoportot, és Y -O- csoportot jelent, úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő (XXXIIA) vagy (XXXIIB) általános képletű vegyületeket - a képletekben B^a az R³ csoportot hordozó szénatomhoz a Z^a csoportrésszel kapcsolódó -Z^a-N(R²²)-, -Z-S(O)_n- vagy -Z^a-O- csoportot jelent, és ezekben Z^a vegyértékkötést vagy 1-3 szénatomos alkilénecsoporthoz képvisel - redukáljuk [a redukciót például -15°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezhetjük alkalmas szerves oldószer, így tetrahidrofuran jelenlétében; redukálószerként például nátrium-bórhidridet használhatunk], majd a kapott közbelső terméket például szobahőmérsékleten, alkalmas szerves



oldószer (így aceto-nitril) és alkalmas bázis (így kálium-karbonát) jelenlétében belső átrendeződésnek vetjük alá.

Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyekben Y -O- csoportot, B pedig vegyértékkötést, 1-4 szénatomos alkiléncsoportot vagy az R^3 csoportot hordozó szénatomhoz a Z csoportrésszel kapcsolódó -Z-N(R^{22})-, -Z-S(O)₂- vagy -Z-O- képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletekben Z 1-4 szénatomos alkiléncsoportot képvisel, a megfelelő (XXXIIIA) vagy (XXXIIIB) általános képletű vegyületek - a képletekben R^3 , R^4 és B^b jelentése a fenti, B^a pedig azzal a megszorítással jelenti a fenti csoportokat, hogy n értéke csak 2 lehet - oxidálásával állíthatjuk elő. Eljárhatunk például úgy, hogy a (XXXIIIA) vagy (XXXIIIB) általános képletű vegyület és az oxidálószer (így m-klór-peroxi-benzoészav) elegyét alkalmas szerves oldószerben (például diklór-metánban) visszafolyatás közben forraljuk.

Azokat az (V) általános képletű vegyületeket, amelyekben B -Z-O- képletű csoportot és ebben Z az R^3 csoportot hordozó szénatomhoz kapcsolódó 1-4 szénatomos alkiléncsoportot jelent, Y pedig -N(R^{17})- képletű csoportot és ebben R^{17} -C(O)OR^{19b} vagy -S(O)₂R^{19c} képletű csoportot képvisel, a megfelelő (XXXIV) általános képletű vegyületek - a képletben R^{17b} -C(O)OR^{19b} vagy -S(O)₂R^{19c} képletű csoportot jelent, Z^b 1-4 szénatomos alkiléncsoportot jelent, és R^3 , R^4 , R^{19b} , R^{19c} és L^2 jelentése a fenti - ciklizálásával állíthatjuk elő. A reakciót például 0°C és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük, alkalmas oldószer (így diklór-metán, víz vagy elegyeik) és alkalmas bázis (például nátrium-hidroxid) jelenlétében. Szükség esetén a reakcióelegyhez fázisátvivő katalizátort, például tetrabutil-ammonium-hidrogén-szulfátot is adhatunk.

A (VI), (IX), (XI) és (XV) általános képletű vegyületeket az (I) általános képletű vegyületek előállításánál közöltekhez - elsősorban az (a), (b) és (c) eljárásnál leírtakhoz - hasonlóan állíthatjuk elő.



A (XI) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy megfelelő, R^2 helyén -E-OH képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet egy (XXXV) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{28} 1-4 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-, halogén- és/vagy nitro-szubsztituens kapcsolódhat - reagáltatunk [a reakciót például -10°C és 25°C közötti hőmérsékleten végezhetjük alkalmas oldószer (így diklór-metán) jelenlétében], majd a kapott terméket azidion-forrással, például nátrium-aziddal reagáltatjuk. Az utóbbi reakciót például szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük, alkalmas oldószer (így dimetil-formamid) és alkalmas bázis (így nátrium-hidrogén-karbonát) jelenlétében.

A (XI) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (II) általános képletű vegyületeket (XXXVI) általános képletű vegyületekkel - a képletben R^3 , R^4 , A, B, E és L^2 jelentése a fenti - reagáltatjuk. A reakciót például az (I) általános képletű vegyületek előállítására megadott (a) eljárásnál közölt körülmények között végezhetjük.

A (XV) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő, R^2 helyén -E-OH képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek hidroxilcsoportját a kívánt L^2 kilépő csoportra cseréljük. A reakciót szakember számára jól ismert körülmények között hajthatjuk végre.

A (XVII) általános képletű vegyületeket (XXIV) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatásával állíthatjuk elő. A reakciót például az (I) általános képletű vegyületek előállítására megadott (a) eljárásnál közölt körülmények között végezhetjük.

Azokat a (XVII) általános képletű vegyületeket, amelyekben A 2 szénatomos alkilénecsoportot jelent, és R^2 és R^3 együtt =O csoportot alkot, a megfelelő (XXIV) és (IV) általános képletű vegyületek reagáltatásával állíthatjuk elő. A reakciót például a (b) eljárásnál megadott körülmények között végezhetjük.



Azokat a (XVII) általános képletű vegyületeket, amelyekben A -CH₂- csoportot és R² -OH vagy -N(H)R¹⁷ csoportot jelent, a megfelelő (XXIV) és (V) általános képletű vegyületek reagáltatásával állíthatjuk elő. A reakciót például a (c) eljárásnál megadott körülmények között végezhetjük.

A (XIX) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületeket (XXXVII) általános képletű vegyületekkel - a képletben L⁵ jelentése a fenti, és a két L⁵ csoport azonos vagy eltérő lehet - reagáltatjuk. A reakciót például 0°C és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük, alkalmas bázis (így trietil-amin vagy kálium-karbonát) és alkalmas szerves oldószer (így toluol vagy diklór-metán) jelenlétében.

Azokat a (XXIV) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^a és R^b egyaránt hidrogénatomot jelent, a (XXXVIII) általános képletű vegyületek - a képletben R^c - R^f jelentése a fenti - vagy a nitrogénatomon védett származékaik redukálásával állíthatjuk elő. Redukálószerként például lítium-alumínium-hidridet használhatunk; a reakciót például szobahőmérséklet és az elegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten végezhetjük alkalmas szerves oldószer (így tetrahidrofurán) jelenlétében.

Azokat a (XXIV) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^a és R^b egyaránt hidrogénatomot jelent, úgy is előállíthatjuk, hogy a (XXXIX) általános képletű vegyületeket - a képletben R^c - R^f és L² jelentése a fenti - vagy a nitrogénatomon védett származékaikat ammóniával vagy egy védett ammónia-származékkal (például benzil-aminnal) reagáltatjuk. A reakciót például a WO 96/07656 sz. nemzetközi közzétételi i-
ratban megadott körülmények között végezhetjük; a reagenseket például szobahő-
mérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten reagáltat-
hatjuk egymással, alkalmas oldószer (például egy rövidszénláncú alkanol, így meta-
nol, vagy dimetil-formamid) jelenlétében.



Azokat a (XXIV) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^c és R^d egyaránt metilcsoportot, míg R^a , R^b , R^e és R^f egyaránt hidrogénatomot jelent, a J. Org. Chem. **61**, 8897 (1996) közleményben leírt eljárással is előállíthatjuk.

Azokat a (XXIX) általános képletű vegyületeket, amelyekben B 1-4 szénatomos alkilén-csoportot jelent, úgy állíthatjuk elő, hogy a (XL) általános képletű vegyületeket - a képletben B^c 1-4 szénatomos alkilén-csoportot, Hal pedig klór-, bróm- vagy jódatomot jelent, és A^b , R^2 és R^3 jelentése a fenti - (VIII) általános képletű vegyületekkel kapcsoljuk. A reakciót a korábban leírt kapcsolási reakciókhoz hasonló körülmények között végezhetjük, például -25°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, alkalmas cink(II)-só [így vízmentes cink(II)-bromid], alkalmas katalizátor [így $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ vagy $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$] és a reakció szempontjából inert szerves oldószer (így tetrahydrofurán, toluol vagy dietil-éter) jelenlétében.

A (XXXVI) általános képletű vegyületeket a (XI) általános vegyületek előállításával analóg módon, azaz a megfelelő alkoholokból állíthatjuk elő.

Az R^c és R^d helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (XXXVIII) általános képletű vegyületeket a megfelelő (XLI) általános képletű vegyületek vagy egyik vagy mindkét nitrogénatomon védett származékaik redukálásával állíthatjuk elő. A reakciót például a J. Heterocyclic Chem. **20**, 321 (1983) közleményben leírtak szerint végezhetjük. Eljárhatunk például úgy, hogy a (XLI) általános képletű vegyületeket megnövelt (például 25-35 kPa) nyomáson hidrogénezzük alkalmas katalizátor (például csontszénre felvitt palládium) és alkalmas oldószer (például jégecet) jelenlétében.

A (XXXVIII) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XLIIA) vagy (XLII B) általános képletű vegyületet - a képletben R^c - R^f jelentése a fenti, és L^7 kilépő atomot vagy csoportot, például halogénatomot vagy hidroxilcsoportot jelent - vagy a nitrogénatomon védett származékát ammóniával vagy egy védett ammónia-származékkal (például benzil-aminnal) kapcsoljuk, majd a kapott amid köz-benső terméket gyűrűzárásnak vetjük alá. A reakciókat szakember számára jól ismert



körülmények között végezhetjük. A (XLIIB) általános képletű vegyületeket például szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten, alkalmas oldószer (így tetrahidrofurán) jelenlétében reagáltathatjuk ammóniával vagy egy védett ammónia-származékkal. A gyűrűzárás során az amidvegyületet például vízelvonó szerrel, így tionil-kloriddal kezelhetjük.

A (XXXVIII) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XLIII) általános képletű vegyületet - a képletben L^8 kilépő csoportot, például ciano- vagy rövidszénláncú alkoxi- (így metoxi)-csoportot jelent, R^{29a} - R^{29c} egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoportot jelent, R^x R^e vagy R^f csoportot jelent, R^y R^f vagy R^e csoportot jelent, és R^e és R^f jelentése a fenti - vagy a nitrogénatomon védett származékát (például a megfelelő N-benzil-vegyületet) egy (XLIV) általános képletű vegyülettel - a képletben R^c és R^d jelentése a fenti - vagy a nitrogénatomon védett származékával (például a megfelelő N-benzil-vegyülettel) reagáltatunk. A reakciót például a WO 97/11945 sz. nemzetközi közzétételi iratban és a Tetrahedron 41(17) 3529 (1985) közleményben leírtak szerint vagy azzal analóg módon végezhetjük. A reakciót például szobahőmérséklet és a reakcióelegy visszafolyatási pontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre alkalmas oldószer (így diklór-metán) és alkalmas katalizátor (például egy sav, így trifluor-ecetsav vagy egy fluoridion-forrás, így tetrabutil-ammónium-fluorid vagy ezüst-fluorid) jelenlétében.

A (XXXIX) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XLV) általános képletű maleinsav-diészter-származékot - a képletben R^{27} , R^c és R^d jelentése a fenti - egy (XLVII) általános képletű vegyület - a képletben R^y jelentése a fenti - jelenlétében egy (XLVI) általános képletű vegyülettel - a képletben R^x jelentése a fenti - reagáltatunk. A reakciót például a WO 96/07656 és WO 95/15327 sz. nemzetközi közzétételi iratban közöltek szerint vagy azzal analóg módon végezhetjük. Ezután a kapott közbenső termék két $-C(O)OR^{27}$ csoportját szakember számára jól ismert módon $-CH_2-L^2$ csoportokká alakítjuk.



A (XLI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XLVIII A) vagy (XLVIII B) általános képletű vegyületet - a képletekben R^e , R^f és L^7 jelentése a fenti - vagy nitrogénatomon védett származékát (például a megfelelő N-benzil-vegyületet) szakember számára jól ismert körülmények között [például a (XXXVIII) általános képletű vegyületek előállításánál leírtak szerint] ammóniával vagy egy védett ammónia-származékkal (például benzil-aminnal) reagáltatjuk, majd a kapott amidvegyületet szakember számára jól ismert körülmények között ciklizáljuk.

A (XLII A) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő (XLV) általános képletű vegyületeket

(1) (XLIII) általános képletű vegyületekkel vagy azok nitrogénatomon védett származékaival (például a megfelelő N-benzil-vegyületekkel) reagáltatjuk [a reakciót például a (XXXVIII) általános képletű vegyületek előállításánál leírtak szerint végezhethetjük], majd a kapott közbenső termék két $-C(O)OR^{27}$ csoportját szakember számára jól ismert körülmények között $-C(O)L^7$ csoportokká alakítjuk [L^7 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (XLII A) általános képletű vegyületek előállítására például a közbenső terméket alkálifém-bázis (így kálium-hidroxid) jelenlétében, alkalmas oldószerben (például etanolban, vízben vagy vizes etanolban) hidrolizáljuk]; vagy

(2) (XLVII) általános képletű vegyületek jelenlétében (XLVI) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk [a reakciót például a (XXXIX) általános képletű vegyületek előállításánál leírtak szerint végezhethetjük], majd a kapott közbenső termék két $-C(O)OR^{27}$ csoportját szakember számára jól ismert módon $-C(O)L^7$ csoportokká alakítjuk.

A (XLII B) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XLIX) általános képletű vegyületet - a képletben R^c és R^d jelentése a fenti -

(1) egy (XLIII) általános képletű vegyülettel vagy a nitrogénatomon védett származékával (például a megfelelő N-benzil-vegyülettel) reagáltatunk [a reakciót például



a (XXXVIII) általános képletű vegyületek előállításánál leírtak szerint végezhetjük];
vagy

(2) egy (XLVII) általános képletű vegyület jelenlétében egy (XLVI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk [a reakciót például a (XXXIX) általános képletű vegyületek előállításánál leírtak szerint végezhetjük].

A (XLIIB) általános képletű vegyületeket a megfelelő, L^7 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (XLIIA) általános képletű vegyületek ciklizálásával is előállíthatjuk. A reakciót szakember számára jól ismert körülmények között végezhetjük, például úgy, hogy a kiindulási anyagot alkalmas oldószerben (így tetrahidrofuránban) egy alkalmas vízelvonószerrel (például N,N'-diciklohexil-karbodiimiddel) kezeljük.

A (XLIII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (L) általános képletű vegyületet - a képletben R^x és $R^{29a} - R^{29c}$ jelentése a fenti - vagy nitrogénatomon védett származékát (például a megfelelő N-benzil-vegyületet) egy (XLVII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk

(1) L^8 helyén rövidszénláncú alkoxicsoportot tartalmazó (XLIII) általános képletű vegyület előállítására egy rövidszénláncú alkanol, így metanol jelenlétében [a reakciót például a WO 97/11945 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírtak szerint végezhetjük például 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, víz jelenlétében];
vagy

(2) L^8 helyén cianocsoportot tartalmazó (LXIII) általános képletű vegyület előállítására egy cianidion-forrás, például kálium-cianid jelenlétében [a reakciót például a Tetrahedron 41(17), 3529 (1985) közleményben leírtak szerint végezhetjük].

A (XLVIII A) és (XLVIII B) általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel, például a J. Heterocyclic Chem. 20, 321 (1983) közleményben leírtak szerint állíthatjuk elő.

Az (L) általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel, például a WO 97/11945 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírtak szerint állíthatjuk elő.



A (IV), (VII), (VIII), (X), (XII), (XIII), (XIV), (XVI), (XVIII), (XX), (XXI), (XXII), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXX), (XXXI), (XXXIIA), (XXXIIB), (XXXIIIA), (XXXIIIB), (XXXIV), (XXXV), (XXXVII), (XL), (XLIV), (XLV), (XLVI), (XLVII) és (XLIX) általános képletű vegyületek és származékaik kereskedelmi forgalomban beszerezhető vagy a szakirodalomban ismertetett anyagok, vagy könnyen beszerezhető kiindulási anyagokból és reagensekből alakíthatók ki az itt ismertetett vagy a szakirodalomban részletesen tárgyalt módszerekkel. Az (I) általános képletű vegyületek más (I) általános képletű vegyületekké alakítására korábban ismertetett eljárásokat - így a fenti (d), (e), (f), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (v), (y) és (z) eljárást - például a fent ismertetett közbenső termékeken - így a (II), (VI), (IX), (XI), (XVII) és (XIX) általános képletű vegyületeken - is végrehajthatjuk; ekkor az (I) általános képletű vegyületek előállításában hasznosítható más közbenső termékekhez jutunk.

A találmány szerinti vegyületek arilcsoportjaihoz (például fenilcsoportjaihoz) és heterociklusos csoportjaihoz adott esetben kapcsolódó szubsztituenseket szakember számára jól ismert módszerekkel alakíthatjuk át más igényelt szubsztituensekké. Így például a hidroxilcsoportot alkoxicsoporttá alkilezhetjük, a fenilcsoportot halogénezhetjük, a nitrocsoportot aminocsoporttá redukálhatjuk, a halogénatomot cianocsoportra cserélhetjük stb.

Szakember számára az is nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői a szubsztituensek vagy funkciós csoportok megfelelő cseréjével vagy átalakításával más (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók. Így például a karbonilcsoport hidroxil- vagy alkilén csoporttá redukálható, és a hidroxilcsoport halogénatomra cserélhető.

A találmány szerinti vegyületeket szokásos módszerekkel különíthetjük el képződési reakcióelegyeikből.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a fentiekben felsorolt eljárások során esetenként szükség lehet a közbenső termékek érzékeny csoportjainak védelmére.



A védendő funkciós csoportok például hidroxil-, amino- és karboxilcsoportok lehetnek. A hidroxilcsoportot például trialkil-szilil- és diaril-alkil-szilil-csoportok (így terc-butil-dimetil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil- vagy trimetil-szilil-csoport), tetrahidropirán-csoport és alkil-karbonil-csoportok (így metil-karbonil- és etil-karbonil-csoport) felvitelével védhetjük. Az aminocsoportra védőcsoportként például benzil-, terc-butoxi-karbonil-, 9-fluorenil-metoxi-karbonil- vagy benzil-oxi-karbonil-csoportot vihetünk fel. Az amidino- és guanidinocsoportot például benzil-oxi-karbonil-csoporttal védhetjük. A savas karboxilcsoportot például 1-6 szénatomos alkil- vagy benzil-észterré alakítással védhetjük.

A védőcsoportok felvitelét és lehasítását a szintézis bármelyik alkalmas szakaszában, a fent ismertetett reakciólépések bármelyike előtt vagy után végrehajthatjuk.

A felhasználható védőcsoportokról és azok felvitelének és lehasításának módszereiről a következő szakkönyvekben található részletes útmutatás: J.W.F. McOmie (szerk.): *Protective Groups In Organic Chemistry* (Plenum Press, 1973), és T.W. Greene és P.G.M. Wutz: *Protective Groups in Organic Synthesis* (3. kiadás, Wiley-Interscience, 1999).

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek előállítása során a fent felsorolt reakciólépések más sorrendben is végrehajthatók (esetként a műveletek sorrendjének megváltoztatása előnyös lehet) és/vagy egyes reakciók a teljes művelet sor más helyére is beiktathatók (így például egyes szubsztituensek a szintézis más szakaszában is beépíthetők és/vagy egyes kémiai műveletek a fent felsoroltaktól eltérő közbenső termékeken is végrehajthatók). A lépések pontos sorrendjét és az egyes átalakítások szintézisbeli helyét többek között attól függően határozzuk meg, hogy az adott vegyület milyen egyéb funkciós csoportokat hordoz, az adott közbenső termékek mennyire hozzáférhetőek és/vagy milyen csoportokat és hogyan kívánunk védeni. Nyilvánvaló, hogy a megválasztott kémia mindig befolyásol-



ja az egyes lépésekben felhasználandó reagenseket, az érzékeny csoportok védelmének szükségességét, a védőcsoportok típusát és a műveleti lépések sorrendjét.

Szakember számára az is nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületeknek lehetnek olyan védett származékai, amelyek önmagukban ugyan nem mutatnak farmakológiai hatást, de parenterális vagy orális beadás után a szervezetben metabolizálódva farmakológiailag aktív találmány szerinti vegyületeket képeznek. Ezek a származékok az előgyógyszerek körébe tartoznak. Ezen kívül az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői más (I) általános képletű vegyületek előgyógyszer-formái is lehetnek.

Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes előgyógyszer-formájára kiterjed.

Szakember számára az is nyilvánvaló, hogy egyes (I) általános képletű vegyületek közbenső termékeként hasznosíthatók más (I) általános képletű vegyületek szintéziséhez.

A korábban felsorolt közbenső termékek egyes képviselői újak. Oltalmi igényünk ezekre az új vegyületekre is kiterjed. Ilyen új vegyületek a következők:

(a) (II) általános képletű vegyületek és védett származékaik, azzal a megszorítással, hogy ha $R^a - R^f$ egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R^1 nem lehet (i) adott esetben aril- vagy Het^1 csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoport, (ii) $-C(O)-$ (adott esetben szubsztituált aril)-csoport és (iii) terc-butoxi-karbonil-csoport;

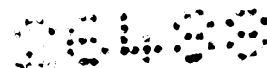
(b) (VI) általános képletű vegyületek és védett származékaik;

(c) (IX) általános képletű vegyületek és védett származékaik;

(d) (XI) általános képletű vegyületek és védett származékaik;

(e) (XV) általános képletű vegyületek és védett származékaik;

(f) (XVII) általános képletű vegyületek és védett származékaik azzal a megszorítással, hogy ha B Z csoportot jelent, akkor R^2 csak $-E-O-$ (adott esetben szubsztituált aril)-csoport lehet; és



(g) (XIX) általános képletű vegyületek és védett származékaik.

A (II) általános képletű vegyületek közül azokat a vegyületeket említjük meg, amelyekben

(a) ha R^1 -C(O)XR⁷ csoportot jelent, ebben R⁷ nem jelenthet szubsztituálatlan 1-12 szénatomos alkilcsoportot; R⁷ arilcsoportot jelent; és X kénatomot jelent;

(b) ha R^a - R^f egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R¹ nem jelentheti a következő csoportokat:

- (i) -C(O)XR⁷ csoport;
- (ii) szubsztituálatlan egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- (iii) szubsztituálatlan egyenes vagy elágazó láncú 1-5 szénatomos alkilcsoport;
- (iv) fenilcsoporttal szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol a fenilcsoporthoz adott esetben egy vagy két fluor-, klór-, bróm-, metil- vagy metoxi-szubsztituens kapcsolódhat;
- (v) fluor-, klór- vagy brómatommal vagy metil-, metoxi-fenil- vagy dimetoxi-fenil-csoporttal monoszubsztituált egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- (vi) fluor-, klór- vagy brómatommal vagy metil-, metoxi- vagy fenilcsoporttal monoszubsztituált egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
- (vii) halogén-, metil-, metoxi- vagy aril-szubsztituenst hordozó egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport;

(c) R¹ a következő csoportokat jelenti:

(i) Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} vagy -S(O)₂R⁹ képletű csoport; szubsztituálatlan, gyűrűs vagy gyűrűs és nyíltláncú részt egyaránt tartalmazó 4-12 szénatomos alkilcsoport; egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenst és/vagy végcsoportot hordozó 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenst és/vagy végcsoportot hordozó 5-12 szénatomos

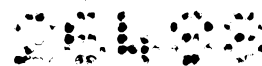
fenilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több következő szubsztituens kapcsolódhat: halogénatom, hidroxil-, ciano-, nitro-, 2-6 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 2-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkoxi-, Het^1 , aril- (amely nem hordozhat további aril-szubsztituenst), $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ és/vagy $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ csoport

naftilcsoport, amihez adott esetben egy vagy több következő szubsztituens kapcsolódhat: halogénatom, hidroxil-, ciano-, nitro-, 2-6 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 2-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkoxi-, Het^1 , aril- (ami nem hordozhat további aril-szubsztituenst), $-N(R^{24a})R^{24b}$, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(R^{24e})R^{24f}$, $-N(R^{24g})C(O)R^{24h}$, $-N(R^{24i})C(O)N(R^{24j})R^{24k}$, $-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$ és/vagy $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ csoport; továbbá

Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ és $-S(O)_2R^9$ csoport;

(iii) Het^2 , $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ vagy $-S(O)_2R^9$ képletű csoport; szubsztituálatlan, gyűrűs vagy gyűrűs és nyíltláncú részt egyaránt tartalmazó 4-12 szénatomos alkilcsoport; egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenst és/vagy végcsoportot hordozó 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenst és/vagy végcsoportot hordozó 5-12 szénatomos alkilcsoport, ahol az utóbbi két esetben a szubsztituensek és/vagy végcsoportok a következők lehetnek: halogénatom; cianocsoport; nitrocsoport; Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ és $-S(O)_2R^9$ csoport;

(iv) Het^2 , $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ vagy $-S(O)_2R^9$ képletű csoport; szubsztituálatlan, gyűrűs vagy gyűrűs és nyíltláncú részt egyaránt tartalmazó 4-12 szénatomos alkilcsoport; egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenst és/vagy végcsoportot hordozó 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituenst és/vagy végcsoportot hordozó 6-12 szénatomos alkilcsoport, ahol az utóbbi két esetben a szubsztituensek és/vagy végcsoportok a



következők lehetnek: cianocsoport; nitrocsoport; Het¹, -C(O)R^{5a}, -N(R⁶)R^{5c}, -C(O)XR⁷, -C(O)N(R⁸)R^{5d} és -S(O)₂R⁹ csoport, továbbá olyan -OR^{5b} csoport, amelyben R^{5b} hidrogénatomot, arilcsoportot, Het⁴ csoportot vagy olyan 2-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több azonos vagy eltérő hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het³ és -NHC(O)R¹⁰ csoport kapcsolódhat.

A (XVII) általános képletű vegyületek közül példaként azokat a vegyületeket említjük meg, amelyekben

(a) ha R^a - R^f egyaránt hidrogénatomot jelent, és az -A-C(R²)(R³)-B- csoport 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, akkor R⁴ nem jelenthet egy vagy két fluor-, klór-, bróm-, metil- vagy metoxi-szubsztituenset hordozó fenilcsoportot;

(b) ha R^a - R^f egyaránt hidrogénatomot jelent, és az -A-C(R²)(R³)-B- csoport 1-5 szénatomos alkilcsoportot vagy halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, akkor R⁴ nem jelenthet metoxi-fenil- vagy dimetoxi-fenil-csoportot;

(c) R⁴ olyan naftil- vagy Het¹³ csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril-, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} és/vagy (csak a Het¹³ csoport esetén) oxo-csoport kapcsolódhat; vagy R⁴ olyan fenilcsoportot jelent, amihez egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril-, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} és/vagy -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} csoport kapcsolódik.



A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatásosságuk révén a gyógyászatban hasznosíthatók. Közelebbről, ezek a vegyületek elektrofiziológiai hatást gyakorolnak a szívizomzatra, ami például a későbbiekben ismertetendő vizsgálatokkal igazolható.

Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek a szívritmus-zavarok, elsősorban a kamrai és pitvari ritmuszavarok megelőzésére és kezelésére használhatók fel.

A találmány szerinti vegyületek elsősorban olyan szívbetegségek megelőzésére vagy kezelésére vagy olyan szívbetegségekkel kapcsolatos kórképekben hasznosíthatók, amelyekben a ritmuszavarnak kitüntetett jelentősége van. Ilyenek például az iszkémiás szívbetegségek, a hirtelen szívroham, a szívizom-infarktus, a szívelégtelenség, továbbá egyes szívsebészeti és tromboembóliás események.

Tapasztalataink szerint a találmány szerinti vegyületek anti-arritmiás hatásukat a kardiális repolarizáció szelektív késleltetése révén fejtik ki, így megnyújtják a QT tartományt. Ezek a vegyületek tehát III. osztálybeli anti-arritmiás hatóanyagoknak minősíthetők. Megjegyezzük azonban, hogy a vegyületek hatásmechanizmusa nem korlátozódik szükségszerűen erre a típusra.

Egy további szempont szerint a találmány tárgya eljárás szívritmus-zavarok kezelésére oly módon, hogy a kezelést igénylő betegnek egy találmány szerinti vegyületet adunk be hatásos mennyiségben.

Gyógyászati felhasználás céljára a találmány szerinti vegyületeket rendszerint orálisan, szubkután, intravénásan, intraartériásan, transzdermálisan, intranazálisan, inhalálással vagy bármilyen más parenterális úton beadható készítményekké alakítjuk. Ezek a gyógyászati készítmények a hatóanyagot szabad bázis formájában, gyógyászatiilag alkalmazható ioncserélővel egyesítve vagy nemtoxikus szerves vagy szervetlen savakkal képezett addíciós sók formájában egyaránt tartalmazhatják. A



hatóanyagok szükséges napi dózisa a kezelendő rendellenességtől, a beteg élettani jellemzőitől és az adagolás módjától függően változik.

A találmány szerinti vegyületek a szívritmus-zavarok és/vagy más szív- és érrendszeri rendellenességek kezelésére alkalmas más gyógyhatású anyagokkal is kombinálhatók.

Egy további szempont szerint a találmány gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek a találmány szerinti vegyületeket gyógyászati szempontokból alkalmazható adjuvánsokkal, hígítószerekkel és/vagy hordozóanyagokkal egyesítve tartalmazzák.

A humán gyógyászatban terápiás kezelés céljára a találmány szerinti vegyületeket orális adagolás esetén körülbelül 0,005-25,0 mg/testtömeg kg-os (előnyösen körülbelül 0,005-10,0 mg/testtömeg kg-os) napi dózisokban használjuk; parenterális adagolás esetén a napi dózis körülbelül 0,005-10,0 mg/testtömeg kg (előnyösen körülbelül 0,005-5,0 mg/testtömeg kg) lehet.

A találmány szerinti vegyületek legfontosabb előnye, hogy szívritmus-zavarok kezelésére alkalmasak.

A találmány szerinti vegyületek az ismert hasonló hatású vegyületekkel összehasonlítva még egy vagy több, a következőkben felsorolandó kedvező tulajdonsággal is rendelkezhetnek: nagyobb aktivitás; kisebb toxicitás; szélesebb hatásspektrum (például az I., II., III. és/vagy IV. osztálybeli aktivitások tetszőleges kombinációjának kifejtése, elsősorban a III. osztálybeli aktivitás mellett I. és/vagy IV. osztálybeli aktivitás járulékos kifejtése); erősebb hatás; hosszabb hatástartam; kevesebb mellékhatás előidézése (a proarritmiás jelenségek, így a "torsades des pointes" ritkább fellépését is beleértve); könnyebb felszívódás; és/vagy egyéb hasznos farmakológiai sajátosságok megléte.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatásait a következő módszerekkel vizsgáltuk:



A. vizsgálat

Altatott tengerimalacokra kifejtett primer elektrofiziológiai hatások vizsgálata

A vizsgálatokat 660 g és 1100 g közötti testtömegű tengerimalacokon végeztük. Az állatokat a vizsgálat előtt legalább 1 hétig tartottuk a szállásukon; ezalatt az állatok tetszés szerint fogyaszthattak eleséget és csapvizet.

Az állatokat 40-50 mg/kg pentobarbital intraperitoneális injektálásával elaltattuk, és az állatok egyik karotisz artériájába és egyik juguláris vénájába katétert illesztettünk. A karotisz artériába illesztett katéter vérminták vételére és vérnyomásmérésre, a juguláris vénába illesztett katéter a hatóanyag infúzió formájában való bevezetésére szolgált. Az állatok végtagjaira EKG felvételek (II. elvezetés) céljából tüelektródákat helyeztünk. Az állatok végbelébe termisztort helyeztünk, és az állatokat fűthető alátétre helyezve a végbél-hőmérsékletet $37,5^{\circ}\text{C}$ és $38,5^{\circ}\text{C}$ közötti értéken tartottuk.

Az állatokon légcsőmetszést hajtottunk végre, és az állatokat kisállat-lélegeztető készülék segítségével szobalevegővel mesterségesen lélegeztettük annak érdekében, hogy az állatok vérgáz-szintje a fajra jellemző normális értékek között maradjon. Az autonóm befolyások visszaszorítása érdekében az állatok mindkét nyaki bolygóidegét átvágtuk, és az állatoknak a kísérlet megkezdése előtt 15 perccel intravénásan 0,5 mg/kg propranololt adtunk be.

Az állatok mellkasát a baloldalon megnyitva szabaddá tettük a bal kamrai szívburkot, és a bal kamrai szabad falára erre a célra kialakított szívóelektródát helyeztünk az egyfázisú akciós potenciál (MAP) regisztrálása céljából. Az elektródát mindaddig az adott helyzetben tartottuk, amíg elfogadható jelet tudtunk regisztrálni; ellenkező esetben az elektródát más helyzetbe helyeztük át. A bal pitvarra bipoláris elektródát csíptettünk a szív léptetése céljából, és a szívet egy erre a célra tervezett állandó áramú stimulátor segítségével léptettük (a léptetés tartama 2 ms, azaz a diasztolés küszöbérték kétszerese volt). A szívet a vizsgálat során 5 percenként 1-1 percig léptettük a normális színuszfrekvenciát éppen meghaladó frekvenciával.



A vérnyomást, a MAP jeleket és a II. EKG elvezetést Mingograph típusú tinta-sugaras kiíró készülékkel (gyártja: Siemens-Eléma, Svédország) regisztráltuk. Minden egyes léptetési szekvencia utolsó 10 másodpercében és a szinuszritmus ezt követő 1 perces tartamának utolsó 10 másodpercében személyi számítógéppel, 1000 Hz-es mintavételi frekvenciával összegyűjtöttük az összes jelet, és a jeleket erre a célra kifejlesztett, kísérleti állatokon mért élettani jelek összegyűjtésére és elemzésére alkalmas számítógépes programmal [lásd Axenborg és Hirsch: Comput. Methods Programs Biomed. 41, 55 (1993)] feldolgoztuk.

A vizsgálat során először két kontroll alapadat-sort vettünk fel egymástól 5 perces eltéréssel mind a léptetés, mind a szinuszritmus tartama alatt. A második kontroll adatfelvétel után a juguláris vénába helyezett katéteren keresztül 30 másodpercig 0,2 ml térfogatú infúzióban beadtuk az első hatóanyag-dózist. 3 perc elteltével megindítottuk a léptetést, és új adatsort vettünk fel. A hatóanyag következő dózisát 5 perccel az előző dózis beadása után adtuk be, és a fenti műveletet megismételtük. Minden egyes kísérletben az állatoknak 6-10 egymást követő hatóanyag-dózist adtunk be.

Az adatok elemzése:

A vizsgálatokban felvett nagyszámú adat közül hármat választottunk ki olyan adatként, ami a vizsgált anyagok összehasonlítására és aktivitásuk értékelése szempontjából a legfontosabb. A kiválasztott három adat a következő volt: MAP időtartama 75 %-os repolarizációnál a léptetés során; atrio-ventrikuláris (AV) átvezetési idő (amit a pitvari léptetett pulzus és a kamrai MAP kezdete között eltelt időként definiáltunk); szívfrekvencia (amit a szinuszritmus alatti RR intervallumként definiáltunk). A szisztolés és diasztolés vérnyomást az altatott állatok hemodinamikai állapotának értékelése céljából vettük fel. Ezen kívül a felvett EKG-t aritmiák és/vagy morfológiai változások fellépésére elemeztük.



A két kontroll mérés átlagát tekintettük 0 értéknek, és az egyes hatóanyag-dózisok beadása után mért értékeket a 0 értéktől való eltérés %-ában fejeztük ki. Az így kapott %-os értékeket a beadott kumulatív dózis függvényében ábrázolva dózis/válasz görbéket szerkesztettünk. Minden vizsgált állatról tehát három dózis/válasz görbe készült, amelyek közül az egyik a MAP időtartamára, a másik az AV-átvezetési időre és a harmadik a színuszfrekvenciára (RR intervallumra) jellemző. Az ugyanazon hatóanyaggal végzett kísérletek során kapott három egyedi görbesorozatból három átlaggörbét számítottunk, és az adott hatóanyag aktivitását az így számított átlaggörbék alapján értékeltük. Ebben a kísérletben az összes dózis/válasz görbét úgy szerkesztettük, hogy a kapott adatpontokat lineárisan összekötöttük. A MAP időtartamot az alapértékhez képest 10 %-kal megnyújtó kumulatív dózist (D_{10}) tekintettük a vizsgált anyag III. osztályba tartozó elektrofiziológiai hatékonyságára jellemző mérőszámnak.

B. vizsgálat

Glükokortikoiddal kezelt egér fibroblaszton végzett modellvizsgálatok a késleltetett korrekciós K-áram blokkolóinak kimutatására

A káliumcsatorna blokkolására jellemző IC_{50} értékeket mikrotitráló lemezekon végzett szűrővizsgálattal határoztuk meg; a glükokortikoiddal kezelt egér fibroblasztok membránpotenciáljának változása alapján. A glükokortikoiddal kezelt egér fibroblasztok membránpotenciálját a DiBac₄₍₃₎ bisoxonol festék fluoreszcenciája alapján mértük, ami fluoreszcens lézer-leképező lemezleolvasón (FLIPR) megbízhatóan megjeleníthető. Az egér fibroblasztokat 24 órán át 5 μ mól glükokortikoid dexametazon hatásának tettük ki, és így a fibroblasztokban késleltetett korrekciós káliumcsatorna kifejeződését indukáltuk. Az így kialakult káliumcsatornák blokkolásának hatására a fibroblasztok depolarizálódnak, ami a DiBac₄₍₃₎ fluoreszcenciájának fokozódását eredményezi.



Az American Type Culture Collection-tól (ATCC; Manassa, Virginia) beszerzett egér ltk fibroblasztokat (L-sejteket) 5 térfogat/térfogat % borjú magzatszérummal, 500 egység/ml penicillinnel, 500 $\mu\text{g/ml}$ sztreptomocinnal és 0,862 mg/ml L-alanin-L-glutaminnal kiegészített Dulbecco-féle módosított Eagle táptalajon tenyésztettük. A sejteket 3-4 naponként passzáltuk; erre a célra kalciummentes foszfáttal pufferolt sóoldattal (gyártja: Gibco BRL) készített 0,5 mg/ml koncentrációjú tripszin oldatot használtunk. A vizsgálat megkezdése előtt 3 nappal a sejtszuspenziót pipetta segítségével átlátszó aljú fekete műanyagból készült, 96 mélyedékes mikrotitráló lemezek (Costar gyártmány) mélyedéseibe juttattuk 25 000 sejt/mélyedés mennyiségben.

A membránpotenciál méréséhez fluoreszkáló tesztanyagként DiBac₄₍₃₎-at (gyártja: DiBac Molecular Probes) használtunk. A DiBac₄₍₃₎ abszorpció maximuma 488 nM-nál van, és 513 nM-nál emittál. A DiBac₄₍₃₎ bisoxonol típusú anyag, következésképpen 7-es pH-n negatív töltéssel rendelkezik. A negatív töltés következtében a DiBac₄₍₃₎ a transzmembrán-potenciálnak megfelelő eloszlásban helyezkedik el a membránban; ha a sejt depolarizálódik (azaz a sejt belseje a sejt külsejéhez képest kevésbé negatívvá válik), elektrosztatikus erők következtében megnő a sejten belül a DiBac₄₍₃₎ koncentrációja. A már egyszer sejten belülre került DiBac₄₍₃₎ molekulák lipidekhez és fehérjékhez képesek kötődni, ami az emittált fluoreszcencia növekedését eredményezi. Ennek megfelelően a DiBac₄₍₃₎ fluoreszcenciájának növekedése depolarizáció fellépését jelzi. A DiBac₄₍₃₎ fluoreszcenciájának változását FLIPR-en mutattuk ki.

A kísérletek megkezdése előtt a sejteket a táptalaj teljes mértékű eltávolítása céljából foszfáttal pufferolt sóoldattal (PBS) négyszer mostuk. Ezután a sejteket 180 μl PBS-ban oldott 5 μmol DiBac₄₍₃₎-mal kezeltük 35°C-on. A fluoreszcencia stabilizálódása után (ami rendszerint 10 perc elteltével következett be) erre a célra kifejlesztett belső 96 mélyedékes pipettázó rendszer segítségével a mélyedésekbe 20 μl vizsgálandó vegyületet juttattunk, és ezután 10 percen keresztül 20 másodpercenként leol-



vastuk a fluoreszcenciát. A vizsgálandó vegyületeket egy másik 96 mélyedékes lemezben készítettük elő 5 μmol DiBac₄₍₃₎-at tartalmazó PBS-ban. Az így előkészített anyag koncentrációja a vizsgálandó koncentráció tízszerese volt, ezért a vizsgálat célját szolgáló bemérés során az anyagot egytizedére hígítottuk. Pozitív kontrollként (azaz a maximális fluoreszcencia-növekedés meghatározására) 10 μmol dofetilidet használtunk.

Az IC₅₀ értékek meghatározásához szükséges görbeillesztésekhez a Graphpad Software Inc. (San Diego, Kalifornia) által kifejlesztett Graphpad Prism programot használtuk.

C. vizsgálat

A vegyületek metabolikus stabilitásának vizsgálata

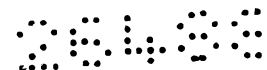
A találmány szerinti vegyületek metabolikus stabilitását in vitro körülmények között végzett szűrővizsgálattal értékeltük.

A vizsgálatokhoz kutya-, ember-, nyúl- és patkány-eredetű hepatikus S-9 frakciót használtunk NADPH kofaktorrall. A vizsgálatokhoz bemért anyagok a következők voltak: 3 mg/ml S-9, 0,83 mmól NADPH, 50 mmólos Trisz-HCl puffer (pH 7,4) és 10 μmol vizsgálandó vegyület.

A reakciót a vizsgálandó vegyület hozzáadásával indítottuk meg. 0, 1, 5, 15 és 30 perc elteltével a minta pH-ját 1 mmól NaOH hozzáadásával 10 fölötti értékre növelve leállítottuk a reakciót, és oldószeres extrakció után belső standarddal szemben végzett rétegekromatográfiával (fluoreszcencia; detektálás UV fényben) mértük a vizsgálandó vegyület koncentrációját.

A mért adatokból kiszámítottuk a 30 perces reakció után megmaradt vegyület %-át és a felezési időt ($t_{1/2}$), és ezeket az értékeket használtuk a metabolikus stabilitás mérőszámaként.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példákkal szemléltetjük. A teljesség érdekében a nagybetűkkel jelölt eljárásokban a ke-



reskedelmi forgalomban be nem szerezhető közbenső termékek egyes képviselőinek előállítását is ismertetjük.

A tömegspektrumok felvételéhez a következő műszereket használtuk: Perkin Elmer SciX API 150ex típusú spektrométer; vagy pneumatikus rásegítésű elektropermet illesztőegységgel felszerelt VG Quattro II hármass négypólusú, VG Platform II egyszeres négypólusú vagy Micromass Platform LCZ egyszeres négypólusú tömegspektrométer (LC-MS).

Az ^1H NMR és ^{13}C NMR spektrumokat Bruker ACP 300 típusú és Varian 300, 400 és 500 típusú spektrométereken vettük fel ^1H felvétel esetén 300, 400 vagy 500 MHz frekvencián, ^{13}C felvétel esetén pedig 75,5, 100,6 és 125,7 MHz frekvencián. Néhány esetben a ^{13}C NMR spektrumot Bruker ACE 200 típusú spektrométeren vettük fel 50,3 MHz frekvencián. A spektrumokban esetenként - a spektrum értelmezhetőségétől függően - külön jelöltük a rotációs izomereket. Ha mást nem közlünk, a kémiai eltolódásokat ppm egységekben adtuk meg az oldószerre mint belső standardra vonatkoztatva.

A példákban és az eljárásokban megadott oldószer-arányok térfogatarányok.

A példákban és az eljárásokban használt rövidítések jelentése a következő:

API	ionizáció atmoszferikus nyomáson
CI	kémiai ionizáció
ES	elektropermet
FA:	gyors atom-bombázás
HEPES	4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etánszulfonsav
HPLC	nagy teljesítményű folyadékkromatográfia
MS	tömegspektroszkópia
NADPH	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát, redukált forma



A. eljárás

Hexahidro-pirrolo[3,4-e]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butil-észter előállítása

(a) lépés: 3,7-Dibenzil-cisz-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-2,4-dion előállítása:

137,0 g (580 mmól) N-(metoxi-metil)-N-(trimetil-szilil-metil)-benzil-amin és 95,0 g (500 mmól) N-benzil-maleimid 1 liter diklór-metánnal készített oldatába heves exoterm reakció beindításához szükséges mennyiségű (1-3 ml) trifluor-ecetsavat csepegtettünk. Az exoterm reakció lecsillapodása után (kb. 10 perc elteltével) az elegyet forrásig melegítettük, és 3 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A reakcióelegyet lehűtöttük, és 200 ml 1 mólos vizes nátrium-hidroxid oldattal elbontottuk. A szerves fázist elválasztottuk, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát fölözt szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott 170,0 g nyers terméket izopropil-éterből kristályosítottuk. 109,0 g (67 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

^1H NMR spektrum adatai (300 MHz, CDCl_3): δ 7,4-7,0 (m, 10H), 4,65 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,30 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3,15 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 2,35 (m, 2H).

(b) lépés: 3-Benzil-cisz-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-2,4-dion-hidroklorid előállítása

109,0 g (341 mmól), a fenti (a) lépés szerint kapott 3,7-dibenzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-2,4-dion metanollal készített szuszpenziójához nitrogén atmoszférában 28,4 ml tömény vizes sósavoldatot (341 mmól HCl) adtunk. A kapott oldathoz 5 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk. A nitrogén atmoszférát hidrogén atmoszférára cseréltük, és az elegyet 12 órán át 1 atmoszféra hidrogénnyomáson kevertük. A reakcióelegyet 160 ml vízzel hígítottuk, a katalizátort cellulóz szűrőbetéten kiszűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A szilárd maradékot abszolút etanollal eldörzsöltük, és a kapott anyagot csökkentett nyomáson (66,5 Pa = 0,5 Hgmm) 50°C-on szárítottuk. Törtfehér szilárd anyagként 74,6 g (82 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.



^1H NMR spektrum adatai (300 MHz, CDCl_3): δ 7,4-7,2 (m, 5H), 4,6 (s, 2H), 3,5 (d, 2H, $J = 12,5$ Hz), 3,25 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,0 (dd, 2H, $J = 7,5$ és 12,5 Hz).

(c) lépés: 3-Benzil-cisz-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán előállítása

83,5 g (2,26 mól) lítium-alumínium-hidrid 0°C -os tetrahidrofurános szuszpenziójához részletekben 73,8 g (275 mmól), a fenti (b) lépés szerint kapott 3-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-2,4-dion-hidrokloridot adtunk. A reakcióelegyet lassan forrásig melegítettük. Az elegyet 16 órán át visszafolyatás közben forraltuk, majd 0°C -ra hűtöttük. A hideg reakcióelegybe egymás után 84 ml vizet, 84 ml 3 mólos vizes nátrium-hidroxid oldatot és 250 ml vizet csepegtettünk. Az elegyet még 15 percig kevertük, majd a szervesen sókat Celite^(R) szűrőbetéten kiszűrtük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk, és a nyers terméket golyós csövön keresztül desztilláltuk [95 - $115^\circ\text{C}/66,5$ Pa (0,5 Hgmm)]. Színtelen olaj formájában 46,8 g (84 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

^1H NMR spektrum adatai (300 MHz, CDCl_3): δ 7,3-7,2 (m, 5H), 3,51 (s, 2H), 2,9 (dd, 2H, $J = 6,6$ és 12 Hz), 2,75 (d, 12 Hz), 2,7-2,5 (m, 4H), 2,3 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,0 (szs, 2H).

(d) lépés: 3-Benzil-7-(terc-butoxi-karbonil)-cisz-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-hidroklorid előállítása

5 g (272 mmól), a fenti (c) lépés szerint kapott 3-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán 650 ml tetrahidrofuránnal készített oldatába 0°C -on, keverés közben 65,3 g (299 mmól) di-terc-butyl-dikarbonát 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtettük. A reagens beadagolása után az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyhez 300 ml etil-acetátot és 300 ml vizes nátrium-klorid oldatot adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, és a vizes fázist ötször 200 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott színtelen olajat 750 ml etil-



-acetátban oldottuk, az oldatot 0°C-ra hűtöttük, és lassú ütemben 275 ml 1 mólos dietil-éteres hidrogén-klorid oldatot adtunk hozzá. A kivált hidroklorid-sót elkülönítettük, és vákuum-száritószekrényben szárítottuk. 91,1 g (99 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk törtfehér szilárd anyag formájában.

¹H NMR spektrum adatai (300 MHz, CD₃OD): δ 7,6-7,4 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 3,8-3,6 (szs, 2H), 3,5-3,3 (szs, 4H), 3,3-3,0 (szs, 2H), 1,45 (s, 9H).

(e) lépés: Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1)-karbonsav-terc-butyl-észter-hidroklorid előállítása

91,1 g (269 mmól), a fenti (d) lépés szerint kapott 3-benzil-7-(terc-butoxi-karbonil)-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-hidroklorid 250 ml metanollal készített oldatához nitrogén atmoszférában 9,8 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk. A nitrogén atmoszférát hidrogén atmoszférára cseréltük, és az elegyet 18 órán át 1 atmoszféra hidrogénnyomáson kevertük. A katalizátort cellulóz szűrőbetéten kiszűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott törtfehér szilárd anyagot etil-acetátban feliszapoltuk, majd kiszűrtük, és 18 órán át vákuum-száritószekrényben [60°C/66,5 Pa (0,5 Hgmm)] szárítottuk. Törtfehér szilárd anyag formájában 58,0 g (87 %) cím szerinti vegyületet kaptunk; op.: 175-178°C. R_f = 0,45 (diklór-metán, kloroform, metanol és tömény vizes ammónia 50:40:9:1 arányú elegyében). MS (CI): m/z = 213 (M+H).

¹H NMR spektrum adatai (300 MHz, CD₃OD): δ 3,6 (m, 4H), 3,35 (dd, 2H), 3,14 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

¹³C NMR spektrum adatai (75 MHz, CD₃OD): δ 156, 81,5, 51,2, 50,5, 43,0, 28,5.

A hidroklorid-sót acetonitrilben oldottuk, és az oldathoz 4 ekvivalens kálium-karbonátot adtunk kevés vízzel együtt. Az elegyet 2 órán át kevertük, majd szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A szabad bázist kaptuk mennyiségi hozammal.



B. eljárás

(1S)-2-(4-Ciano-fenoxi)-1-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il-metil)-etil-karbaminsav-terc-butyl-észter előállítása

(a) lépés: 4-(2-Oxiranil-metoxi)-benzonitril előállítása

Ezt a vegyületet a WO 99/31100 sz. nemzetközi közzétételi iratban megadott módon állítottuk elő p-ciano-fenol és epiklórhidrin reagáltatásával. Az alcím szerinti vegyületet 75 %-os hozammal kaptuk.

(b) lépés: 4-[(3-Amino-2-hidroxi-propil)-oxi]-benzonitril előállítása

500 ml tömény vizes ammónia oldat és 300 ml izopropanol elegyéhez 100 g (0,57 mól), a fenti (a) lépés szerint kapott 4-(2-oxiranil-metoxi)-benzonitrilt adtunk. A kapott szuszpenziót 3 napig szobahőmérsékleten kevertük, majd az oldhatatlan mellékterméket kiszűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyers terméket acetonitrilből kristályosítottuk. 50 g (46 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(c) lépés: 3-(4-Ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil-karbaminsav-terc-butyl-észter előállítása

44,6 g (0,23 mól), a fenti (b) lépés szerint kapott 4-[(3-amino-2-hidroxi-propil)-oxi]-benzonitril 1,5 liter 1:1 arányú tetrahidrofurán/víz eleggyel készített oldatához 0°C-on 53 g (0,24 mól) di-terc-butyl-dikarbonátot adtunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, ezután nátrium-kloridot adtunk hozzá, és a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A 70 g olajos maradékot rövid szilikagél oszlopon szűrtük át, majd dietil-éter és di-izopropil-éter elegyből kristályosítottuk. 50 g alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(d) lépés: 2-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-1-[(4-ciano-fenoxi)-metil]-etil-metán-szulfonát előállítása

51,2 g (0,177 mól), a fenti (c) lépés szerint kapott 3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-



-propil-karbaminsav-terc-butyl-észter és 1,3 g (10,6 mmól) 4-(dimetil-amino)-piridin 250 ml piridínnel készített oldatához 0°C-on, inert atmoszférában, 1,5 óra alatt 22,3 g (0,195 mól) metánszulfonil-kloridot adtunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd diklór-metánt és vizet adtunk hozzá. A szerves fázist elválasztottuk, vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. 68,1 g (100 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(e) lépés: 2-[(4-Ciano-fenoxi)-metil]-1-aziridin-karbonsav-terc-butyl-észter előállítása

30,6 g (82,6 mmól), a fenti (d) lépés szerint kapott 2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-1-[(4-ciano-fenoxi)-metil]-etil-metánszulfonát és 3 g (8,8 mmól) tetrabutyl-ammonium-hidrogén-szulfát 100 ml diklór-metánnal készített oldatához 0°C-on, inert atmoszférában 60 ml 50 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adtunk. A kapott elegyet kevertük, és 4 óra alatt lassan szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Ezután az elegyet dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk, elúlszerként diklór-metánt használtunk. Az így kapott anyagot dietil-éter és di-izopropil-éter elegyből kristályosítottuk. Az alcím szerinti vegyületet mennyiségi hozammal kaptuk.

(f) lépés: (2S)-2-[(4-Ciano-fenoxi)-metil]-1-aziridin-karbonsav-terc-butyl-észter előállítása

Az alcím szerinti vegyületet a 2-[(4-ciano-fenoxi)-metil]-1-aziridin-karbonsav-terc-butyl-észter előállítására fent ismertetett (a)-(e) lépéssel állítottuk elő, azzal a különbséggel, hogy az (a) lépésben epiklórhidrin helyett (S)-(+)-epiklórhidrint használtunk.

(g) lépés: Benzil-terc-butyl-tetrahydro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dikarboxilát előállítása

10 g (0,04 mól), az A. eljárás szerint előállított hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-



-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter-hidroklorid, 14 ml (0,1 mól) trietil-amin és 100 ml kloroform elegyéhez 0-5°C-on 11 g (0,044 mól) N-(benzil-oxi-karbonil-oxi)-szukcinimid 100 ml kloroformmal készített oldatát adtuk. A reakcióelegyet lassan szobahőmérsékletre hagytuk melegedni, és 5 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Ezután az elegyet vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, végül bepároltuk. Az alcím szerinti vegyületet mennyiségi hozammal kaptuk.

^{13}C NMR spektrum adatai (300 MHz, CDCl_3): δ 155,01, 155,64, 136,99, 128,71, 128,22, 128,13, 79,80, 67,12, 50,30, 49,88, 41,76, 28,71.

(h) lépés: Hexahidro-pirolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-benzil-észter előállítása

40 mmól, a fenti (e) lépés szerint kapott benzil-terc-butyl-tetrahidro-pirolo[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dikarboxilát etil-acetáttal készített oldatához 0°C-on 500 ml, hidrogén-klorid gázzal telített etil-acetátot adtunk, és az elegyet keverés közben szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot acetonitrilben oldottuk. Az oldathoz 4 ekvivalens kálium-karbonátot és 2 ml vizet adtunk. Az elegyet 2 órán át kevertük, majd szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. 8 g (82 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel a következő lépésben.

(i) lépés: 5-[(2S)-2-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-hexahidro-pirolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-benzil-észter előállítása

2,5 g (9,1 mmól), a fenti (f) lépés szerint kapott (2S)-2-[(4-ciano-fenoxi)-metil]-aziridin-1-karbonsav-terc-butyl-észter és 2,24 g (9,1 mmól), a fenti (h) lépés szerint kapott hexahidro-pirolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-benzil-észter 30 ml izopropanollal készített oldatát 24 órán át 56°C-on kevertük. Ezután az oldószert lepároltuk. A terméket szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként 0-5 % metanolt tartalmazó etil-acetátot használtunk. 3,8 g (80 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ES): $m/z = 521$ ($M+H$)⁺.



(i) lépés: (1S)-2-(4-Ciano-fenoxi)-1-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il-metil)-etil-karbaminsav-terc-butyl-észter előállítása

3,6 g (6,9 mmól), a fenti (i) lépés szerint kapott 5-[(2S)-2-[(terc-butoxi-karbonyl)-amino]-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-benzil-észter 300 ml 95 %-os etanollal készített oldatához 5 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátort adtunk, és az elegyet hidrogéneztek. A számított mennyiségű (173 ml) hidrogén felvétele után a reakciót leállítottuk, az elegyet Celite^(R) szűrőbetéten keresztül szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként 5 % metanolt tartalmazó diklór-metánt használtunk. 1,7 g (63,6 %) cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ES): $m/z = 387 (M+H)^+$.

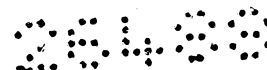
¹³C NMR spektrum adatai (300 MHz, CDCl₃): δ 161,86, 155,48, 154,42, 136,81, 133,91, 128,36, 127,84, 127,73, 118,99, 115,21, 104,22, 79,69, 68,14, 66,64, 60,28, 55,20, 51,72, 48,72, 42,04, 41,06, 28,41.

C. eljárás

4-[1-(3,4-Dimetoxi-fenoxi)-4-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il-butyl]-benzonitril előállítása

(a) lépés: 4-[1-(3,4-Dimetoxi-fenoxi)-3-butenil]-benzonitril előállítása

14,6 g (84,3 mmól) 4-(1-hidroxi-3-butenil)-benzonitril, 19,5 g (125,4 mmól) 3,4-dimetoxi-fenol és 500 ml toluol elegyéhez 0°C-on 32,14 ml (25,6 g, 126,4 mmól) 97 %-os tisztaságú tributyl-foszfint, majd 31,8 g (126,4 mmól) 1,1'-azidokarbonil-dipiperidint adtunk. A reagensek beadagolása után a reakcióelegy besűrűsödött, és hőmérséklete 15°C-ra emelkedett. Az elegyet 500 ml toluollal hígítottuk, és éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. A kivált tributyl-foszfín-oxidot kiszűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott 65,8 g nyers terméket szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként toluol és metanol 98:2 arányú elegyét használtuk. 17,9 g alcím szerinti vegyületet kaptunk.



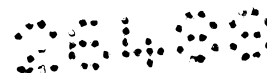
(b) lépés: 4-[1-(3,4-Dimetoxi-fenoxi)-4-hidroxi-butil]-benzonitril előállítása

17,6 g (56,8 mmól), a fenti (a) lépés szerint kapott 4-[1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-3-butenil]-benzonitril 15 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatába -5°C-on, 15 perc alatt 11 ml 2 mólos dietil-éteres borán-metilszulfid komplex oldatot (22 mmól reagens) csepegtettünk. Ezalatt a reakcióelegy hőmérséklete 0°C-ra emelkedett. A kapott elegyet 1,5 órán át 0°C és 10°C közötti hőmérsékleten kevertük, majd szobahőmérsékletre hagytuk melegedni. Az elegyet még 3,5 órán át szobahőmérsékleten kevertük, ezután 22 ml vizet és 11 g (66 mmól) nátrium-perborát-tetrahidrátot adtunk hozzá. A kétfázisú elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a vizes fázist elválasztottuk, és dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vizes nátrium-klorid oldattal mostuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként izopropanol, etil-acetát és heptán 5:25:70 arányú elegyét használtuk. 14,5 g (77 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(c) lépés: 4-(4-Ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil-metánszulfonát előállítása

11 g (34 mmól), a fenti (b) lépés szerint kapott 4-[1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-4-hidroxi-butil]-benzonitril, 7 ml (5,2 g, 50,6 mmól) trietil-amin és 50 ml diklór-metán elegyéhez -5°C-on, lassú ütemben 3,4 ml (5,0 g, 44 mmól) metánszulfonil-klorid 15 ml diklór-metánnal készített oldatát adtunk. A reagens beadagolása során a hőmérséklet nem emelkedett 2°C-nál magasabb értékre. Az elegyet 2 órán keresztül 0°C és 5°C közötti hőmérsékleten kevertük, majd vizet adtunk hozzá. A szerves fázist elválasztottuk, vízzel mostuk, és szárítottuk. Az alcím szerinti vegyületet 100 %-os hozammal kaptuk.

(d) lépés: 5-[4-(4-Ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter előállítása



1,12 g (2,8 mmól), a fenti (c) lépés szerint kapott 4-(4-ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil-metánszulfonát, 0,59 g (2,8 mmól), az A. eljárás szerint kapott hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butil-észter, cézium-karbonát és 30 ml acetonitril elegyét 3 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertük. Ezután az elegyet szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegyét használtuk. 0,9 g (60 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ES): $m/z = 522 (M+H)^+$.

(e) lépés: 4-[1-(3,4-Dimetoxi-fenoxi)-4-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il-butil]-benzonitril előállítása

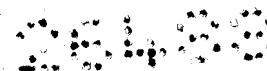
0,9 g (1,7 mmól), a fenti (d) lépés szerint kapott 5-[4-(4-ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butil-észter 25 ml etil-acetáttal készített oldatához 0°C-on 25 ml, hidrogén-kloriddal telített etil-acetátot adtunk. A kapott elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten kevertjük, majd bepároltuk. A maradékot acetonitrilben oldottuk. Az oldathoz 1 g kálium-karbonátot és 0,05 ml vizet adtunk, és az elegyet 2 órán át kevertük. A szilárd sókat kiszűrtük, és a szűrletből lepároltuk az oldószert. 0,71 g (100 %) cím szerinti vegyületet kaptunk. MS (ES): $m/z = 421 (M+H)^+$.

D. eljárás

4-[(2S)-3-(Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-hidroxi-propil]-oxi}-benzonitril előállítása

(a) lépés: 5-[(2S)-3-(4-Ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butil-észter előállítása

4,36 g (0,025 mól) 4-[(2S)-oxiranil-metoxi]-benzonitril (a WO 99/31100 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírtak szerint előállított vegyület) és 6,2 g (0,025 mól), az A. eljárás szerint kapott hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butil-észter izopropanolos elegyét éjszakán át 60°C-on kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítottuk. Eluálószer-



ként 10 % metanolt tartalmazó etil-acetátot használtunk. 1,2 g (88 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(b) lépés: 4-[[[(2S)-3-(Hexahidro-piroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-hidroxi-propil]-oxi]-benzonitril előállítása

A C. eljárás (e) lépésében leírtak szerint jártunk el, azzal a különbséggel, hogy 5-[4-(4-ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil]-hexahidro-piroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter helyett 0,9 g (2,3 mmól), a fenti (a) lépés szerint kapott 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-piroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észtert használtunk. A cím szerinti vegyületet 90 %-os hozammal kaptuk.

E. eljárás

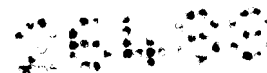
4-[[3-(Hexahidro-piroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-propil]-amino]-benzonitril előállítás
sa

(a) lépés: 4-[(3-Hidroxi-propil)-amino]-benzonitril előállítása

12,0 g (99,1 mmól) 4-fluor-benzonitril és 59,6 g (793 mmól) 3-amino-1-propa-nol elegyét 3 órán át inert atmoszférában 80°C-on kevertük. Az elegyhez 150 ml vizet adtunk, szobahőmérsékletre hagytuk hűlni, majd éterrel extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltuk. Állás közben kristályosodó olaj formájában 17 g (97 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(b) lépés: 4-Metil-benzolszulfonsav-3-(4-ciano-anilino)-propil-észter előállítása

17 g (96,5 mmól), a fenti (a) lépés szerint kapott 4-[(3-hidroxi-propil)-amino]-benzonitril 195 ml vízmentes acetonitrillel készített oldatához 0°C-on 9,8 g (96,5 mmól) trietil-amint, majd 20,2 g (106 mmól) p-toluol-szulfonil-kloridot adtunk. Az elegyet 90 percig 0°C-on kevertük, ezután csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékhoz 200 ml vizet adtunk, és a vizes oldatot diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet csökkentett



nyomáson bepároltuk. A maradékot izopropanolból kristályosítva tisztítottuk. 24,6 g (77 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(c) lépés: 5-{3-[(4-Ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter előállítása

1,98 g (6 mmól), a fenti (b) lépés szerint kapott 4-metil-benzolszulfonsav-3-(4-ciano-anilino)-propil-észter, 1,49 g (6 mmól), az A. eljárás szerint kapott hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter, 1,93 g (14 mmól) kálium-karbonát és 100 ml acetonitril elegyét éjszakán át 50°C-on kevertük. Az oldószert lepároltuk, és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk. Eluálószerként diklórmetán és metanol 20:1 arányú elegyét használtuk. 1,83 g (82 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(d) lépés: 4-[[3-(Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-propil]-amino}-benzonitril előállítása

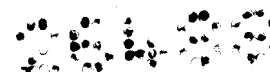
A C. eljárás (e) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 5-[4-(4-ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butyl]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter helyett a fenti (c) lépés szerint kapott 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észtert használtunk. A cím szerinti vegyületet mennyiségi hozammal kaptuk.

F. eljárás

4-[2-(Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-etoxi]-benzonitril előállítása

(a) lépés: 4-(2-Bróm-etoxi)-benzonitril előállítása

35,7 g (0,3 mól) 4-ciano-fenol, 41,4 g (0,3 mól) kálium-karbonát, 561 g (3,0 mól) 1,2-dibrom-etán és 450 ml acetonitril elegyét éjszakán át keverés és visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. 30,2 g (45 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk, amit további tisztítás nélkül használtunk fel a következő lépésben.



(b) lépés: 5-[2-(4-Ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter előállítása

Az E. eljárás (c) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 4-metil-benzolszulfonsav-3-(4-ciano-anilino)-propil-észter helyett a fenti (a) lépés szerint kapott 4-(2-bróm-etoxi)-benzonitrilből indultunk ki. Az alcím szerinti vegyületet 91 %-os hozammal kaptuk.

(c) lépés: 4-[2-(Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-etoxi]-benzonitril előállítása

A C. eljárás (e) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 5-[4-(4-ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter helyett a fenti (b) lépés szerint kapott 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észterből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet mennyiségi hozammal kaptuk.

G. eljárás

4-[(3-(Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-propil)-szulfonil]-benzonitril előállítás

(a) lépés: 4-[(3-Bróm-propil)-szulfanil]-benzonitril előállítása

20,8 g (154 mmól) 4-ciano-tiofenol, 155 g (0,77 mól) 1,3-dibróm-propán, 21,3 g (154 mmól) kálium-karbonát és 300 ml acetonitril elegyét éjszakán át visszafolyatás közben forraltuk. Az elegyet szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A barna, olajos maradékot etanollal kezelve kristályosítottuk, és a kristályokat kiszűrtük. 24,5 g (62 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(b) lépés: 4-[(3-Bróm-propil)-szulfonil]-benzonitril előállítása

23,4 g (91 mmól), a fenti (a) lépés szerint kapott 4-[(3-bróm-propil)-szulfanil]-benzonitril 250 ml diklór-metánnal készített oldatához 0°C-on, lassú ütemben 44,9 g 70 %-os 3-klór-peroxi-benzoessavat (182 mmól reagens) adtunk. A kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a kivált csapadékot kiszűrtük. A szűr-



(b) lépés: 5-[2-(2,4-Diciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-
-karbonsav-terc-butyl-észter előállítása

Az E. eljárás (c) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 4-metil-benzolszulfon-sav-3-(4-ciano-anilinko)-propil-észter helyett a fenti (a) lépés szerint kapott 4-(2-bróm-
-etoxi)-izoftalonitrilből indultunk ki. Az alcím szerinti vegyületet 75 %-os hozammal kaptuk.

(c) lépés: 4-[2-(Hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-etoxi]-izoftalonitril előállítása

A C. eljárás (e) lépésében leírtak szerint jártunk el, de 5-[4-(4-ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter helyett a fenti (b) lépés szerint előállított 5-[2-(3,4-diciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észterből indultunk ki. A cím szerinti vegyületet 80 %-os hozammal kaptuk.

I. eljárás

1H-Imidazol-1-karbonsav-2-(acetil-oxi)-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

3,35 g (25,3 mmól) 2-hidroxi-2-metil-propil-acetát és 4,11 g (25,3 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazol diklór-metános elegyét 8 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Ezután az elegyet zárt edénybe töltöttük át, és éjszakán át 100°C-on tartottuk. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároltuk, és a maradékhoz vizet és dietil-étert adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként tetrahidrofurán és heptán 1:1 arányú elegyét használtuk. A cím szerinti vegyületet kaptuk 20 %-os hozammal.

J. eljárás

1H-Imidazol-1-karbonsav-1-ciano-1-metil-etil-észter előállítása

5 g (31 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazol és 2,6 g (31 mmól) 2-hidroxi-2-metil-propánnitril diklór-metános elegyét éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük. Az e-



legyhez vizet adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, eluálószerként etil-acetátot használtunk. 2,7 g (50 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

K. eljárás

1H-Imidazol-1-karbonsav-2-(4-morfolinil)-etil-észter előállítása

6,5 g (40 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazol, 5,0 g (38,1 mmól) 2-(4-morfolinil)-etanol és 200 ml diklór-metán elegyét 22 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet 400 ml dietil-éterrel hígítottuk, és vízzel mostuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítottuk, majd bepároltuk. 6,0 g (70 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

L. eljárás

1H-Imidazol-1-karbonsav-2-(4-piridinil)-etil-észter előállítása

A K. eljárásban leírtak szerint jártunk el, de 2-(4-morfolinil)-etanol helyett 2-(4-piridinil)-etanolt használtunk. A cím szerinti vegyületet 100 %-os hozammal kaptuk.

M. eljárás

N-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etil]-1H-imidazol-1-karboxamid előállítása

A K. eljárásban leírtak szerint jártunk el, de 2-(4-morfolinil)-etanol helyett 2-(2-metoxi-etoxi)-etil-amint használtunk. A cím szerinti vegyületet 40 %-os hozammal kaptuk.

N. eljárás

1H-Imidazol-1-karbonsav-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil-észter előállítása

(a) lépés: 1-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1-etanon előállítása

6,5 g (0,05 mól) 2-(1-piperazinil)-etanol 5 ml diklór-metánnal készített oldatába 5,1 g (0,05 mól) ecetsav-anhidridet csepegtettünk. A reagens beadagolása alatt az elegy hőmérséklete 22°C-ról 60°C-ra emelkedett. A reakcióelegyet bepároltuk, és a



maradékról több alkalommal toluolt pároltunk le. 5,6 g (65 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(b) lépés: 1H-Imidazol-1-karbonsav-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil-észter előállítása:

5 g (29 mmól), a fenti (a) lépés szerint kapott 1-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-1-etanon 50 ml diklór-metánnal készített oldatához 5 g (31 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazol 200 ml diklór-metánnal készített oldatát adtuk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd vizet adtunk hozzá. A fázisokat szétválasztottuk. A szerves fázist vízzel mostuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. 7,4 g (96 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

O. eljárás

1-[4-(3-Bróm-propil)-1-piperazinil]-1-etanon előállítása

6,7 g (0,052 mól) 1-(1-piperazinil)-1-etanon, 330 ml (főlegesen vett) dibrompropán és 10,2 g (0,079 mól) kálium-karbonát elegyét 4 órán át szobahőmérsékleten kevertük. Az elegyet négyszer 100 ml vízzel mostuk, a szerves fázist diklór-metánnal hígítottuk, majd 7 ml 62 %-os hidrogén-bromid oldat és 150 ml víz elegyével megsavanyítottuk. A szerves fázist elválasztottuk, és kétszer 50 ml vízzel mostuk. A vizes oldatokat egyesítettük, dietil-éterrel extraháltuk, majd 10 ml 10 mólos vizes nátrium-hidroxid oldattal pH 7-re semlegesítettük, és ezután diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, és csökkentett nyomáson bepároltuk. 4,1 g (32 %) cím szerinti vegyületet kaptunk.

P. eljárás

4-Metil-benzolszulfonsav-3-(etil-szulfonil)-propil-észter előállítása

(a) lépés: 3-(Etil-szulfonil)-1-propanol előállítása

13 g (0,11 mól) 3-(etil-tio)-1-propanol 40 ml ecetsavval készített oldatába 12,2 g 30 %-os vizes hidrogén-peroxid oldatot (0,11 mól reagens) csepegtettünk. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd csökkentett nyomáson bepároltuk.



A maradék NMR spektrum-analízis szerint 40 %-ban a kívánt vegyületet és 60 %-ban a megfelelő O-acetátot tartalmazta. Az acetát-származék hidrolízisére a reakcióelegyet 200 ml metanolban oldottuk, és az oldathoz 3 g nátrium-hidroxid kevés vízzel készített oldatát adtuk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A kapott nyers terméket diklór-metánban oldottuk, és az oldhatatlan anyagokat kiszűrtük. A szűrletből lepároltuk az oldószert. 13,4 g alcím szerinti vegyületet kaptunk.

(b) lépés: 4-Metil-benzolszulfonsav-3-(etil-szulfonil)-propil-észter előállítása

13,4 g (88 mmól) a fenti (a) lépés szerint kapott 3-(etil-szulfonil)-1-propanol, 16,8 g (88 mmól) p-toluol-szulfonil-klorid és 150 ml diklór-metán elegyébe 13,4 g (132 mmól) trietil-amint csepegtettünk. A kapott elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd vizes ammónium-klorid oldattal mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, és csökkentett nyomáson bepároltuk. A terméket kevés diklór-metánt tartalmazó dietil-éterből kristályosítottuk. 17,9 g (66 %) alcím szerinti vegyületet kaptunk.

1. példa

Általános előírat az (I) általános képletű vegyületek előállítására

0,25 mmól megfelelő, a fenti B-H. eljárás valamelyikével előállított kiindulási vegyület 0,5 ml kloroformmal készített oldatához 0,25 mmól megfelelő elektrofil reagens 2 ml acetonitrillel készített oldatát adtuk. Ezután az elegyhez 0,375 mmól kálium-karbonátot vagy trietil-amint adtunk (ha elektrofil reagensként izocianát-vegyületet használunk, ezekre a bázisokra nincs szükség).

A reakcióelegyet 2-5 napig szobahőmérséklet és 50°C közötti hőmérsékleten kevertük, és a reakció menetét LC-MS vizsgálatokkal követtük. Amikor a reakció végét ért, az elegyet szűrtük, a szűrletből lepároltuk az oldószert, és a maradékot 2 ml acetonitrilben vagy diklór-metánban oldottuk. A kapott oldatot 2 g szilárd fázisú ioncserélő töltetet (CBA) tartalmazó rövid oszlopra öntöttük, és a töltetet először diklór-metán és acetonitril 4:1 arányú elegyével, majd négyszer 2 ml 8:1:1 arányú diklór-



-metán/metanol/trietil-amin eleggyel eluáltuk. A terméket tartalmazó frakció(ka)t (amelyeket HPLC és MS elemzéssel azonosítottunk) bepároltuk.

2. példa

Az 1. példában leírt vagy a jelen leírás más helyén ismertetett eljárásokkal vagy azokkal analóg módon és/vagy szokásos szilárd fázisú szintézissel állítottuk elő a következő vegyületeket:

5-[3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter, $m/z = 388$;

5-[2-(4-ciano-fenil)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter, $m/z = 342$;

5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter, $m/z = 388$;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter, $m/z = 371$;

5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butyl-észter, $m/z = 358$;

5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-N-etil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 359$;

4-[(2R)-3-[5-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-hidroxi-propil]-oxi-benzonitril, $m/z = 452$;

4-[(3-[5-(butyl-szulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil)-amino]-benzonitril, $m/z = 391$;

4-[(3-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butyl)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil)-amino]-benzonitril, $m/z = 369$;

4-[(3-[5-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil)-amino]-benzonitril, $m/z = 435$;



5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-N-etil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 329$;

5-[4-(4-ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil]-N-etil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 493$;

4-{2-[5-(butil-szulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-benzonitril, $m/z = 378$;

4-[4-[5-(butil-szulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil]-benzonitril, $m/z = 542$;

4-{2-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-benzonitril, $m/z = 356$;

4-{1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-4-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-butil}-benzonitril, $m/z = 520$;

4-{2-[5-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-benzonitril, $m/z = 422$;

4-{1-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-4-[5-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-butil}-benzonitril, $m/z = 586$;

4-8{(2S)-3-[5-(butil-szulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-hidroxi-propil}-oxi)-benzonitril;

4-((2S)-3-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-hidroxi-propil)-oxi)-benzonitril, $m/z = 386$;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-etil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 342$;

5-[4-(4-ciano-fenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-butil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butil-észter, $m/z = 522$;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butil-észter, $m/z = 420$;



- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-N-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-hexahidro-pir-
rolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- N-[[5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-
-karbonil]-4-metil-benzolszulfonamid;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-N-(4-metoksi-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-
pirrol-2(1H)-karboxamid;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-N-[4-(trifluor-metil-tio)-fenil]-hexahidro-pir-
rolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 507$;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hexahidro-pir-
rolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-N-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 385$;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-N-izopropil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-
-2(1H)-karboxamid;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-N-(3,4-difluor-fenil)-hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 443$;
- N-butil-5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoksi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-
-karboxamid, $m/z = 387$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-(4-metoksi-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-
-2(1H)-karboxamid;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-[4-(trifluor-metil-tio)-fenil]-hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 490$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid,
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-



-2(1H)-karboxamid, $m/z = 490$;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-izopropil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-
-karboxamid, $m/z = 356$;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-(3,4-difluor-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-
-2(1H)-karboxamid, $m/z = 426$;

N-butil-5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbox-
amid;

5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-N-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-
-2(1H)-karboxamid;

N{[5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-karbonil}-4-metil-
-benzolszulfonamid;

5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-N-(4-metoksi-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karb-
oxamid, $m/z = 407$;

5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-N-[4-(trifluor-metil-tio)-fenil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-
-2(1H)-karboxamid, $m/z = 477$;

5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-
-2(1H)-karboxamid;

5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-N-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-
-karboxamid, $m/z = 355$;

5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-N-izopropil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid,
 $m/z = 343$;

5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-N-(3,4-difluor-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karb-
oxamid, $m/z = 413$;

N-butil-5-[2-(4-ciano-fenoksi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, m/z
 $= 357$;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-etil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbox-
amid;



- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- N-{[5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-karbonil}-4-metil-benzolszulfonamid;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-(4-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-[4-(trifluor-metil-tio)-fenil]-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 539$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-(tetrahydro-2H-piran-1-il)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 417$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-izopropil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-(3,4-difluor-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 475$;
- N-butil-5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 419$;
- 5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-N-etil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 358$;
- 5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-N-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- N-{[5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-karbonil}-4-metil-benzolszulfonamid;
- 5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-N-(4-metoxi-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 436$;



- 5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-N-[4-(trifluor-metil-tio)-fenil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 506$;
- 5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-N-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 384$;
- 5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-N-izopropil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 372$;
- 5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-N-(3,4-difluor-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 442$;
- 5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-N-butil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 386$;
- 5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-N-etil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- 5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-N-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- N-[[5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-karbonil]-4-metil-benzolszulfonamid;
- 5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-N-(4-metoksi-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 432$;
- 5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-N-[4-(trifluor-metil-tio)-fenil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 502$;
- 5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 410$;
- N-(ciklopropil-metil)-5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 380$;
- 5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-N-izopropil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 368$;
- 5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-N-(3,4-difluor-fenil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;



- N-butyl-5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 382$;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-etil-észter, $m/z = 360$;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-hidroxi-1,1-dimetil-etil-észter, $m/z = 404$;
- 5-[2(S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-1-ciano-1-metil-etil-észter;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-but-2-inil-észter, $m/z = 384$;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-metoxi-etil-észter;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-3-(metilszulfonil)-propil-észter;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(morfolin-4-il)-etil-észter;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(piridin-4-il)-etil-észter, $m/z = 437$;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil-észter;
- 5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-etil-észter, $m/z = 343$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-hidroxi-1,1-dimetil-etil-észter, $m/z = 387$;



- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-1-ciano-1-metil-etil-észter, $m/z = 382$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-but-2-inil-észter, $m/z = 367$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-metoxi-etil-észter, $m/z = 373$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-3-(metilszulfonil)-propil-észter;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(morfolin-4-il)-etil-észter;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(piridin-4-il)-etil-észter, $m/z = 420$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil-észter;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamaid;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-etil-észter, $m/z = 330$;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-hidroxi-1,1-dimetil-etil-észter, $m/z = 374$;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-1-ciano-1-metil-etil-észter, $m/z = 369$;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-but-2-inil-észter, $m/z = 354$;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-metoxi-etil-észter, $m/z = 359$;



- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-3-(metilszulfonil)-propil-észter, $m/z = 422$;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(morfolin-4-il)-etil-észter, $m/z = 415$;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(piridin-4-il)-etil-észter, $m/z = 407$;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil-észter, $m/z = 456$;
- 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid, $m/z = 403$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-etil-észter, $m/z = 392$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-hidroxi-1,1-dimetil-etil-észter, $m/z = 436$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-1-ciano-2-metil-etil-észter, $m/z = 431$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-but-2-inil-észter, $m/z = 416$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-metoxi-etil-észter, $m/z = 422$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-3-(metilszulfonil)-propil-észter, $m/z = 484$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(morfolin-4-il)-etil-észter, $m/z = 477$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-2-(piridin-4-il)-etil-észter, $m/z = 469$;
- 5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-



-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etil-észter, $m/z = 518$;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid; $m/z = 465$;

4-({(2S)-3-[5-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-hidroxi-propil}-oxi)-benzonitril, $m/z = 342$;

4-({(2S)-3-[5-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-hidroxi-propil}-oxi)-benzonitril, $m/z = 456$;

2-[5-(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N-izopropil-acetamid, $m/z = 387$;

4-({(2S)-3-[5-[3-(etilszulfonil)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-hidroxi-propil}-oxi)-benzonitril, $m/z = 422$;

4-({(2S)-2-hidroxi-3-[5-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-oxi)-benzonitril, $m/z = 390$;

4-({3-[5-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-amino)-benzonitril, $m/z = 325$;

4-({3-[5-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-amino)-benzonitril, $m/z = 439$;

2-[5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N-izopropil-acetamid, $m/z = 370$;

4-({3-[5-[3-(etilszulfonil)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-amino)-benzonitril, $m/z = 404$ (M-1);

4-({3-[5-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-amino)-benzonitril, $m/z = 373$;

4-{2-[5-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-benzonitril, $m/z = 426$;

2-[5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N-izopropil-acetamid, $m/z = 357$;



4-{2-[5-[3-(etilszulfonil)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-benzonitril,
m/z = 392;

4-{2-[5-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-benzonit-
ril, m/z = 360;

4-{2-[5-(4-fluor-benzil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-benzonitril, m/z =
366;

4-({3-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-szulfo-
nil)-benzonitril, m/z = 418;

4-({3-[5-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-szulfonil)-ben-
zonitril, m/z = 375;

4-({3-[5-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-pro-
pil}-szulfonil)-benzonitril, m/z = 488;

2-[5-{3-[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N-izo-
propil-acetamid, m/z = 419;

4-({3-[5-[3-(etilszulfonil)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-szulfonil)-
-benzonitril, m/z = 454;

4-({3-[5-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-szulfo-
nil)-benzonitril, m/z = 422;

4-({3-[5-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-
-szulfonil)-benzonitril, m/z = 468;

4-(((2S)-2-amino-3-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-
-propil}-oxi)-benzonitril, m/z = 385;

4-(((2S)-2-amino-3-[5-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-
-oxi)-benzonitril, m/z = 341;

4-(((2S)-3-[5-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-
-2-amino-propil}-oxi)-benzonitril, m/z = 455;

2-[5-[(2S)-2-amino-3-(4-ciano-fenoxi)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N-

-izopropil-acetamid, $m/z = 386$;

4-(((2S)-2-amino-3-[5-[3-(etilszulfonil)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-oxi)-benzonitril, $m/z = 421$;

4-(((2S)-2-amino-3-[5-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-oxi)-benzonitril, $m/z = 389$;

4-(((2S)-2-amino-3-[5-(4-fluor-benzil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-propil}-oxi)-benzonitril, $m/z = 395$;

4-{2-[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-izoftalonitril, $m/z = 381$;

4-{2-[5-(ciklopropil-metil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-izoftalinitril, $m/z = 337$;

4-{2-[5-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-izoftalonitril, $m/z = 451$;

2-[5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N-izopropil-acetamid, $m/z = 382$;

4-{2-[5-[3-(etilszulfonil)-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-izoftalonitril, $m/z = 417$;

4-{2-[5-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-izoftalonitril, $m/z = 385$;

4-{2-[5-(4-fluor-benzil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-izoftalonitril, $m/z = 391$;

4-{2-[5-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-etoxi}-izoftalonitril, $m/z = 431$;

5-[2-(2,4-diciano-fenoxi)-etil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-terc-butil-észter;

5-[(2S)-3-(4-ciano-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karbonsav-3,3-dimetil-2-oxo-butil-észter;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;

5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-N-propil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid;

N-allil-5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid; és

N-(terc-butil)-5-{3-[(4-ciano-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-karboxamid.

3. példa

Az előző példákban felsorolt vegyületek biológiai aktivitását az A. vizsgálat körülményei között vizsgáltuk. A vegyületek D_{10} értéke legalább 5,5 volt.

4. példa

Az előző példákban felsorolt vegyületek biológiai aktivitását a B. vizsgálat körülményei között vizsgáltuk. A vegyületek plC_{50} értéke legalább 4,5 volt.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag alkalmazható származékaik - a képletben

a hullámos vonalak esetleges cisz/transz izomériát jelölnek,

R^1 Het², $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ vagy $-S(O)_2R^9$ képletű csoportot jelent, vagy olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het¹, $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ és/vagy $-S(O)_2R^9$ csoport kapcsolódhat, amelyekben

R^{5a} - R^{5d} egymástól függetlenül hidrogénatomot, arilcsoportot, Het⁴ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, Het³ és/vagy $-NHC(O)R^{10}$ csoport kapcsolódhat, ahol az utóbbiban R^{10} hidrogénatomot, arilcsoportot vagy olyan 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano-, aril- és/vagy $-NHC(O)R^{11}$ csoport kapcsolódhat, és az utóbbiban R^{11} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent; vagy R^{5d} és R^8 együtt 3-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy adott esetben egy vagy több 1-3 szénatomos alkil-szubsztituensst hordozhat;

R^6 hidrogénatomot, arilcsoportot, $-C(O)R^{12a}$, $-C(O)OR^{12b}$ vagy $-C(O)N(H)R^{12c}$ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben

R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, vagy

R^{12a} és R^{12c} hidrogénatomot jelent;

X oxigén- vagy kénatomot jelent;

R^7 arilcsoportot vagy olyan 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro-, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ és/vagy Het^5 csoport kapcsolódhat, és az utóbbiakban

R^{13a} és R^{13b} egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent;

R^8 R^{5d} -vel együtt 3-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy adott esetben egy vagy több 1-3 szénatomos alkil-szubsztituenset hordozhat, vagy

R^8 hidrogénatomot, -D-aril, -D-ariloxi, -D- Het^6 , -D- $N(H)C(O)R^{14a}$, -D- $S(O)_2R^{15a}$, -D- $C(O)R^{14b}$, -D- $C(O)OR^{15b}$ vagy -D- $C(O)N(R^{14c})R^{14d}$ csoportot vagy olyan 1-12 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoprotot jelent, amelyekhez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoprot kapcsolódhat, és a felsorolt képletekben

R^{14a} - R^{14d} egymástól függetlenül hidrogénatomot, arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat, vagy

R^{14c} és R^{14d} együtt 3-6 szénatomos alkilén-csoportot alkot;

R^{15a} és R^{15b} egymástól függetlenül arilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat; és

D vegyértékkötést vagy 1-6 szénatomos alkilén-csoportot jelent; és



R^9 arilcsoportot, Het^7 csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, nitro- és/vagy arilcsoport kapcsolódhat;

R^3 hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R^2 -vel együtt $=O$ csoportot jelenthet;

R^2 hidrogénatomot, halogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot vagy $-E-OR^{16}$ vagy $-E-N(R^{17})R^{18}$ csoportot jelent, vagy R^2 -vel együtt $=O$ csoportot jelenthet, és a felsorolt képletekben

R^{16} hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, $-E-aril$, $-E-Het^8$, $-C(O)R^{19a}$, $-C(O)OR^{19b}$ vagy $-C(O)N(R^{20a})R^{20b}$ csoportot jelent;

R^{17} hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, $-E-aril$, $-E-Het^8$, $-C(O)R^{19a}$, $-C(O)OR^{19b}$, $-S(O)_2R^{19c}$, $-[C(O)]_pN(R^{20a})R^{20b}$ vagy $-C(NH)NH_2$ csoportot jelent; és

R^{18} hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-, $-E-aril$ vagy $-C(O)R^{19d}$ csoportot jelent, amelyekben

R^{19a} - R^{19d} egymástól függetlenül aril- vagy Het^{10} csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, aril- és/vagy Het^9 csoport kapcsolódhat, vagy

R^{19a} és R^{19d} egymástól függetlenül hidrogénatomot is jelenthet;

R^{20a} és R^{20b} egymástól függetlenül hidrogénatomot, aril- vagy Het^{12} csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, aril- és/vagy Het^{11} csoport kapcsolódhat, vagy együtt 3-6 szénatomos alkilcsoportot alkotnak, ami adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva;

E vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

p értéke 1 vagy 2;



A -G-, -J-N(R²¹)- vagy -J-O- képletű csoportot jelent, ahol a két utóbbi csoport az N(R²¹)- illetve O- csoportrésszel kapcsolódik az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz;

B -Z-, -Z-N(R²²)-, -N(R²²)-Z-, -Z-S(O)_n- vagy -Z-O- képletű csoportot jelent, ahol a két utóbbi csoport a Z- csoportrésszel kapcsolódik az R² és R³ csoportot hordozó szénatomhoz; és a felsorolt képletekben

G vegyértékkötést vagy 1-6 szénatomos alkilénecsoporthoz;

J 2-6 szénatomos alkilénecsoporthoz;

Z vegyértékkötést vagy 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz;

R²¹ és **R²²** egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporthoz;

R⁴ olyan aril- vagy Het¹³ csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoporthoz 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril-, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d}, -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} és/vagy (csak a Het¹³ csoport esetén) oxo-csoport kapcsolódhat, ahol a felsoroltakban

Het¹³ 4-12 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent;

Het¹ - Het¹² egymástól függetlenül 4-12 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, és pedig halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoporthoz 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril-, -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k},



$-N(R^{24m})S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_nR^{23c}$, $-OS(O)_2R^{23d}$, $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ és/vagy oxo-csoport kapcsolódhat;

R^{23a} - R^{23d} azonos vagy eltérő 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^{24a} - R^{24p} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent; és

n értéke 0, 1, vagy 2; és

R^a - R^f egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

mimellett - ha mást nem közöltünk - az összes fent felsorolt aril- és aril-oxi-csoportozathoz adott esetben egy vagy több szubsztituens kapcsolódhat -;

azzal a feltétellel, hogy

(a) ha R^3 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot és ugyanakkor A $-J-N(R^{21})$ vagy $-J-O-$ csoportot jelent, akkor B nem jelenthet $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$ vagy $-O-$ csoportot vagy az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz az $-N(R^{22})-$ csoportrészszel kapcsolódó $-N(R^{22})-Z-$ csoportot;

(b) ha R^2 $-E-OR^{16}$ vagy $-E-N(R^{17})R^{18}$ képletű csoportot jelent, amelyekben E vegyértékkötést képvisel, akkor

(i) A nem jelenthet vegyértékkötést vagy $-J-N(R^{21})-$ vagy $-J-O-$ csoportot, és

(ii) B nem jelenthet $-N(R^{22})-$, $-S(O)_n-$ vagy $-O-$ csoportot vagy az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz az $-N(R^{22})-$ csoportrészszel kapcsolódó $-N(R^{22})-Z-$ csoportot;

(c) Het^1 és Het^{13} nem jelenthet kondenzált benzol- vagy piridingyűrűt tartalmazó kilenctagú heterociklusos csoportot; és

(d) a következő vegyületek nem tartoznak az (I) általános képletű vegyületek körébe:

3,7-bisz(1-fenil-etil)-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán,



2-[4-(1-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktan-3-il)-butil]-1,2-benzizotiazol-3-on-1,1-dioxid,

3-metil-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán,

3-ciklohexil-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán,

3-(tiazol-2-il)-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán,

3-(2-pirimidil)-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán, és

3-(5,5-dimetoxi-pentil)-7-benzil-3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az aril- és aril-oxi-csoportokhoz adott esetben kapcsolódó egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituen halogénatom vagy ciano-, hidroxil-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, -N(H)C(O)OR^{23a} végcsoportot hordozó 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, Het¹, aril- (amihez nem kapcsolódhat további aril-szubsztituens) -N(R^{24a})R^{24b}, -C(O)R^{24c}, -C(O)OR^{24d}, -C(O)N(R^{24e})R^{24f}, -N(R^{24g})C(O)R^{24h}, -N(R²⁴ⁱ)C(O)N(R^{24j})R^{24k}, -N(R^{24m})S(O)₂R^{23b}, -S(O)_nR^{23c}, -OS(O)₂R^{23d} és/vagy -S(O)₂N(R²⁴ⁿ)R^{24p} csoport lehet, és a felsorolt képletekben Het¹, R^{23a} - R^{23d}, R^{24a} - R^{24p} és n jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a hullámos vonalak cisz-konfigurációt jelentenek.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R¹ Het², -C(O)R^{5a}, -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ vagy -S(O)₂R⁹ képletű csoportot jelent, vagy olyan 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, adott esetben szubsztituált fenil-, Het¹, -C(O)R^{5a}, -OR^{5b}, -C(O)OR⁷, -C(O)N(H)R⁸ és/vagy -S(O)₂-(1-6 szénatomos alkil)- csoport kapcsolódhat.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^{5a} és R^{5b} egymástól függetlenül hidrogénatomot, adott esetben szubsztituált fenilcsoportot, Het⁴ csoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben



szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport és/vagy halogénatom kapcsolódhat.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^7 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano-, adott esetben szubsztituált fenil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-SO_2R^{13a}$, $-C(O)R^{13b}$ és/vagy Het^5 csoport kapcsolódhat.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{13a} és R^{13b} azonos vagy eltérő 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^8 -D-(adott esetben szubsztituált fenil), -D- Het^6 , -D- $S(O)_2R^{15a}$, -D- $C(O)$ -(1-6 szénatomos alkil) vagy -D- $C(O)OR^{15b}$ csoportot vagy olyan 1-8 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több hidroxil-, halogén-, ciano- és/vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport kapcsolódhat.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{15a} és R^{15b} egymástól függetlenül adott esetben szubsztituált fenilcsoportot vagy olyan 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano- és/vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport kapcsolódhat.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben D vegyértékkötést vagy 1-3 szénatomos alkilénecsoportot jelent.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^9 adott esetben szubsztituált fenilcsoportot vagy olyan 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent, amihez adott esetben szubsztituensként és/vagy végcsoportként egy vagy több halogén-, ciano- és/vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport kapcsolódhat.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 hidrogénatomot vagy 1-2 szénatomos alkil-, $-OR^{16}$ vagy $-N(H)R^{17}$ csoportot jelent, vagy R^3 -



-mal együtt =O csoportot képez.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^3 hidrogénatomot vagy 1-2 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy R^2 -vel együtt =O csoportot képez.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^{16} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, -E-(adott esetben szubsztituált fenil), -C(O) R^{19a} vagy -C(O)N(H) R^{20a} csoportot jelent.

15. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^{17} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkil-, -E-(adott esetben szubsztituált fenil), -C(O) R^{19a} vagy -C(O)OR 19b csoportot jelent.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^{19a} és R^{19b} egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoportot, adott esetben szubsztituált fenilcsoportot vagy Het 10 csoportot jelent.

17. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^{20a} hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

18. Az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben E vegyértékkötést vagy 1-2 szénatomos alkilénecsoportot jelent.

19. Az 1-18. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben A -G- csoportot jelent.

20. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben B -Z-, -Z-N(H)-, -Z-S(O) $_n$ - vagy -Z-O- csoportot jelent, ahol a három utóbbi csoport a -Z- csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz.

21. A 19. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben G vegyértékkötést vagy 1-5 szénatomos alkilénecsoportot jelent.

22. Az 1-21. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben Z vegyértékkötést vagy 1-3 szénatomos alkilénecsoportot jelent.



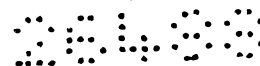
23. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^4 fenil- vagy Het^{13} csoportot jelent, amelyekhez amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, adott esetben szubsztituált fenil-, $-C(O)N(H)R^{24e}$, $-N(H)C(O)R^{24h}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{24j}$, $-N(H)S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$ és/vagy $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ csoport kapcsolódhat.

24. A 23. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het^{13} 5-10 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent.

25. Az 1-24. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben Het^1 - Het^{12} azonos vagy eltérő 5-10 tagú, egy vagy több oxigén-, nitrogén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoportot jelent, amelyekhez adott esetben egy vagy több azonos vagy eltérő szubsztituens, éspedig halogénatom vagy oxo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, adott esetben szubsztituált fenil-, amino-, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{23d}$, $-C(O)N(H)R^{24e}$, $-N(H)C(O)R^{24h}$ és/vagy $-S(O)R^{23c}$ csoport kapcsolódhat.

26. Az 1-25. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^a - R^f egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-2 szénatomos alkilcsoportot jelent.

27. Az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben a fenil-csoportokhoz adott esetben kapcsolódó szubsztituens(ek) halogénatom(ok) vagy hidroxil-, ciano-, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, $-N(H)C(O)OR^{23a}$ végcsoportot hordozó 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, $-C(O)R^{24c}$, $-C(O)OR^{24d}$, $-C(O)N(H)R^{24e}$, $-N(H)C(O)R^{24h}$, $-N(H)C(O)N(H)R^{24j}$, $-N(H)S(O)_2R^{23b}$, $-S(O)_2R^{23c}$ és/vagy $-S(O)_2N(R^{24n})R^{24p}$ csoport(ok) lehet(nek).



28. A 27. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{23a} - R^{23c} , R^{24c} , R^{24d} , R^{24e} , R^{24h} , R^{24j} , R^{24n} és R^{24p} azonos vagy eltérő 1-4 szénatomos alkilcsoportokat jelentenek.

29. Az 1-28. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben n értéke 0 vagy 2.

30. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben - ha mást nem közöltünk - az alkil- és alkoxicsoporthoz egyenes vagy elágazó láncú vagy gyűrűs vagy gyűrűs és nyíltláncú részt egyaránt tartalmazó, telített vagy telítetlen, adott esetben egy vagy több oxigénatommal megszakított és/vagy adott esetben egy vagy több fluor- vagy klóratommal szubsztituált csoportok lehetnek.

31. Gyógyászati készítmény, ami az 1-30. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz, gyógyászatiilag alkalmazható adjuvánssal, hígítószerrel és/vagy hordozóanyaggal együtt.

32. Gyógyászati készítmény aritmia megelőzésére vagy kezelésére, ami az 1-30. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

33. Az 1-30. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek gyógyszerként való felhasználásra.

34. Az 1-30. igénypontok bármelyike szerinti, a (c) és (d) megszorítás nélkül értelmezett vegyületek aritmia megelőzésére vagy kezelésére való felhasználásra.

35. Az 1-30. igénypontok bármelyike szerinti, a (c) és (d) megszorítás nélkül értelmezett vegyületek hatóanyagként való felhasználása aritmia megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények gyártásához.

36. A 35. igénypont szerinti felhasználás, ahol az aritmia kamrai vagy pitvari aritmia.

37. Eljárás aritmia megelőzésére vagy kezelésére, azzal *jellemezve*, hogy az adott állapotban szenvedő vagy arra hajlamos betegnek az 1-30. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazó készítmény szükséges.



lyike szerinti, a (c) és (d) megszorítás nélkül értelmezett vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

38. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal *jellemezve*, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 és $R^a - R^f$ jelentése a fenti - egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben L^1 kilépő atomot vagy csoportot jelent, és R^2 , R^3 , R^4 , A és B jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A 2 szénatomos alkiléncsoportot jelent, és R^2 és R^3 együtt =O csoportot alkot, egy (II) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyülettel - a képletben R^4 és B jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A CH_2 csoportot és R^2 -OH vagy -N(H) R^{17} csoportot jelent, egy (II) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel - a képletben Y O vagy N(R^{17}) csoportot jelent, és R^3 , R^4 , R^{17} és B jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A 1-6 szénatomos alkiléncsoportot, B 1-4 szénatomos alkiléncsoportot és R^2 és R^3 egyaránt hidrogénatomot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 és R^3 együtt =O csoportot alkot, redukálunk; vagy

(e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 és R^3 egyaránt hidrogénatomot jelent, és (1) A vegyértékkötést vagy -J-N(R^{21})- csoportot, B pedig 1-4 szénatomos alkiléncsoportot jelent, vagy (2) A 1-6 szénatomos alkiléncsoportot, B pedig -N(R^{22})- vagy -N(R^{22})-Z- csoportot jelent, amely utóbbi csoport az N(R^{22}) csoportrésszel kapcsolódik az R^2 és R^3 szubsztituenst hordozó szénatomhoz, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 és R^3 együtt =O csoportot alkot, redukálunk; vagy



(f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A 1-6 szénatomos alkiléncsoportot, B vegyértékkötést, 1-4 szénatomos alkiléncsoportot vagy Z helyén 1-4 szénatomos alkiléncsoportot tartalmazó $-Z-N(R^{22})-$, $-Z-S(O)_n-$ vagy $-Z-O-$ csoportot, R^2 hidroxilcsoportot és R^3 hidrogénatomot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 és R^3 együtt $=O$ csoportot alkot, redukálunk; vagy

(g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben B $-Z-O-$ csoportot jelent, egy (VI) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^a - R^f , A és Z jelentése az 1. igénypont szerinti - egy (VII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^4 jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben B $-Z-O-$ csoportot jelent, egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VIII) általános képletű vegyülettel - a képletben L^2 kilépő atomot vagy csoportot, így halogénatomot vagy alkánszulfonát-, perfluor-alkánszulfonát- vagy arénszulfonát-csoportot jelent, és R^4 jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A 1-6 szénatomos alkiléncsoportot, B pedig az R^2 és R^3 csoportot hordozó szénatomhoz az $-N(R^{22})-$ csoportrésszel kapcsolódó $-N(R^{22})-Z-$ csoportot jelent, egy (IX) általános képletű vegyületet - a képletben A^a 1-6 szénatomos alkiléncsoportot jelent, és R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} és R^a - R^f jelentése az 1. igénypont szerinti - egy (X) általános képletű vegyülettel - a képletben R^4 és Z jelentése az 1. igénypont szerinti és L^2 kilépő atomot vagy csoportot jelent - reagáltatunk; vagy

(g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 $-E-NH_2$ csoportot jelent, egy (XI) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^3 , R^4 , R^a - R^f , A, B és E jelentése az 1. igénypont szerinti - redukálunk; vagy

(k) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2



$-E-N(R^{18})C(O)N(H)R^{20a}$ csoportot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben $R^2 -E-N(R^{18})H$ csoportot jelent, egy (XII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{20a} jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(l) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben $R^2 -E-N(H)[C(O)]_2NH_2$ csoportot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben $R^2 -E-NH_2$ csoportot jelent, oxálsav-diamiddal reagáltatunk; vagy

(m) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben $R^2 -E-N(R^{17})R^{18}$ képletű csoportot jelent, ahol R^{17} és R^{18} jelentése az 1. igénypont szerinti azzal a megszorítással, hogy R^{17} nem jelenthet hidrogénatomot, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben $R^2 -E-N(H)R^{18}$ csoportot jelent, egy (XIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{17a} az R^{17} jelentésénél felsoroltakat jelenti a hidrogénatom kivételével, és L^3 kilépő atomot vagy csoportot, jelent - reagáltatunk; vagy

(n) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben $R^2 -E-OR^{16}$ csoportot és ebben R^{16} 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril vagy -E-Het⁸ csoportot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben $R^2 -E-OH$ csoportot jelent, egy (XIV) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{16a} 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril vagy -E-Het⁸ csoportot jelent, és az utóbbiakban E és Het⁸ jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(o) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben $R^2 -E-OR^{16}$ csoportot és ebben R^{16} 1-6 szénatomos alkil-, -E-aril vagy -E-Het⁸ csoportot jelent, egy (XV) általános képletű vegyületet - a képletben $R^1, R^3, R^4, R^a - R^f, A, B$ és E jelentése az 1. igénypont szerinti és L^2 kilépő atomot vagy csoportot jelent - egy (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy

(p) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben $R^2 -E-OR^{16}$ csoportot jelent, és ebben R^{16} jelentése az 1. igénypont szerinti azzal a megszorítással, hogy nem jelenthet hidrogénatomot, egy megfelelő, R^2 helyén $-E-OH$ csoportot

tartalmazó (I) általános képletű vegyületet egy (XVI) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{16b} az R^{16} jelentésénél felsorolt csoportokat jelenti a hidrogénatom kivételével, L^4 pedig kilépő atomot vagy csoportot jelent - reagáltatunk; vagy

(q) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 halogénatomot jelent, egy megfelelő, R^2 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet alkalmas halogénezőszerezrel (fluoratom bevitelére például dietil-amin-kén-trifluoriddal) reagáltatunk; vagy

(r) egy (XVII) általános képletű vegyületet - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^a - R^f , A és B jelentése az 1. igénypont szerinti - egy (XVIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 jelentése az 1. igénypont szerinti, és L^5 kilépő atomot vagy csoportot jelent - reagáltatunk; vagy

(s) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 - $C(O)XR^7$ vagy - $C(O)N(R^8)R^{5d}$ csoportot jelent, egy (XIX) általános képletű vegyületet - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^a - R^f , A, B és L^5 jelentése az 1. igénypont szerinti - egy (XX) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{26} - XR^7 vagy - $N(R^8)R^{5d}$ csoportot jelent, és az utóbbiakban R^{5d} , R^7 , R^8 és X jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(t) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 - $C(O)N(H)R^8$ csoportot jelent, egy (XVII) általános képletű vegyületet egy (XXI) általános képletű vegyülettel - a képletben R^8 jelentése az 1. igénypont szerinti - reagáltatunk; vagy

(u) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^1 a biszpidin-váz nitrogénatomjához viszonyított 2-es helyzetben hidroxilcsoporttal vagy - $N(H)R^6$ csoporttal szubsztituált, adott esetben egy vagy több, az R^1 csoport meghatározásánál korábban felsorolt további szubsztituenst is hordozó 1-12 szénatomos alkilcsoportot jelent, egy (XVII) általános képletű vegyületet egy (XXII) általános képletű vegyülettel - a képletben Y^a -O- vagy - $N(R^6)$ - csoportot jelent, és R^{1a} 1-10 szénato-

mos alkilcsoportot jelent, ami adott esetben egy vagy több, az R^1 csoport meghatározásánál közölt további szubsztituenst hordozhat - reagáltatunk; vagy

(v) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^a és/vagy R^b 1-4 szénatomos alkilcsoportot, R^1 pedig $-C(O)OR^7$ csoportot jelent, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^a és R^b hidrogénatomot, R^1 pedig $-C(O)OR^7$ csoportot jelent, egy vagy több ekvivalens (XXIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{27} 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és L^2 jelentése a fenti - reagáltatunk a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-gyűrűt a $-C(O)OR^7$ csoportot hordozó nitrogénatomhoz viszonyítva α -helyzetben deprotonálni képes bázis jelenlétében; vagy

(w) a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-váz nitrogénatomján oxidált (I) általános képletű vegyületek előállítására egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-váz nitrogénatomján oxidálunk; vagy

(x) az (I) általános képletű vegyületek 1-4 szénatomos alkil-kvaterner ammóniumsó-formáinak előállítására, ahol az 1-4 szénatomos alkilcsoport a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-váz nitrogénatomjához kapcsolódik, egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet a 3,7-diaza-biciklo[3.3.0]oktán-váz nitrogénatomján egy (XXIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; vagy

(y) az (I) általános képletű vegyületekben egy meglévő R^4 csoportot ismert módszerekkel más R^4 csoporttá alakítunk; vagy

(z) az (I) általános képletű vegyületekben egy meglévő R^1 csoportot ismert módszerekkel más R^1 csoporttá alakítunk; vagy

(aa) az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek védett származékairól lehasítjuk a védőcsoportot.

39. A 38. igénypontban meghatározott (II) általános képletű vegyületek és védett származékaik, azzal a megszorítással, hogy ha R^a - R^f egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R^1 nem jelenthet

(i) adott esetben arilcsoporttal vagy Het¹ csoporttal szubsztituált 1-12 szénatomos alkilcsoportot;

(ii) -C(O)- (adott esetben szubsztituált aril) csoportot; vagy

(iii) terc-butoxi-karbonil-csoportot.

40. A 38. igénypontban meghatározott (VI) általános képletű vegyületek és védett származékaik.

41. A 38. igénypontban meghatározott (IX) általános képletű vegyületek és védett származékaik.

42. A 38. igénypontban meghatározott (XI) általános képletű vegyületek és védett származékaik.

43. A 38. igénypontban meghatározott (XV) általános képletű vegyületek és védett származékaik.

44. A 38. igénypontban meghatározott (XVII) általános képletű vegyületek és védett származékaik.

45. A 38. igénypontban meghatározott (XIX) általános képletű vegyületek és védett származékaik.

A bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Feladat rajzol

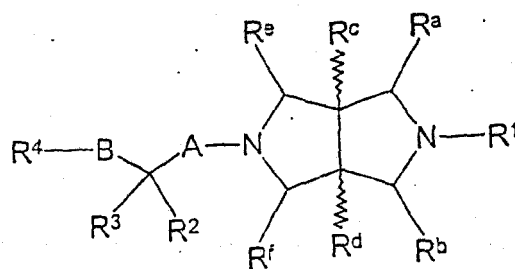
2009. 09. 02.

FK

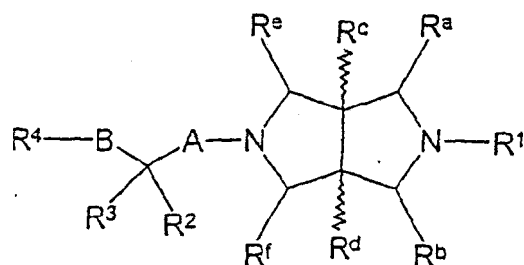
Dr. Jánosovics Zoltán
1056 Budapest, Kollár u. 24.
Tel: 218-4196 Fax: 218-4509

P0302538

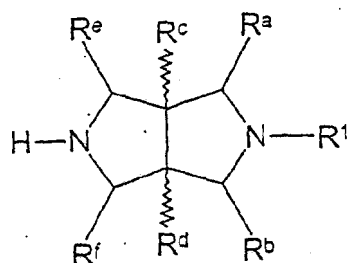
KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



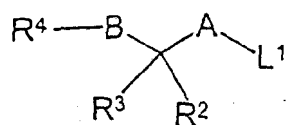
I



Ia



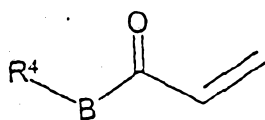
II



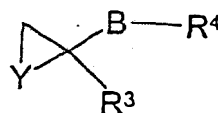
III

[Handwritten signature]

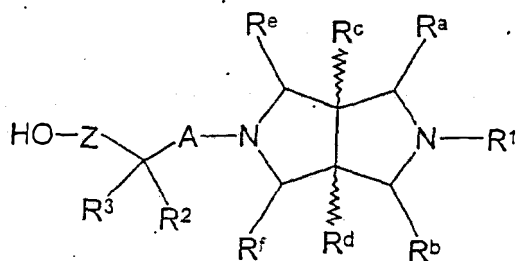
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



IV



V



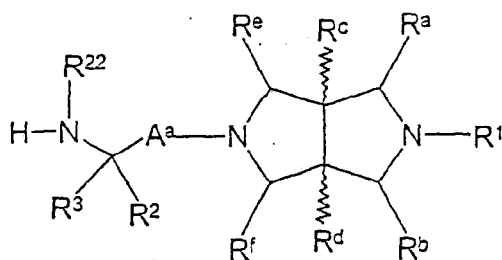
VI

R⁴OH

VII

R⁴-L²

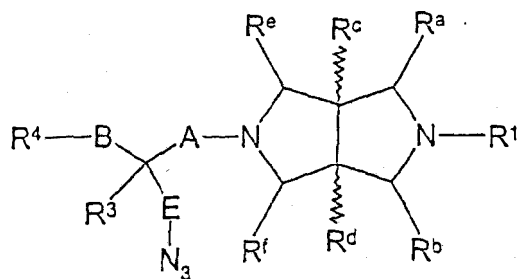
VIII



IX

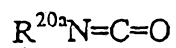
R⁴-Z-L²

X

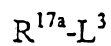


XI

[Handwritten signature]

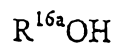


XII

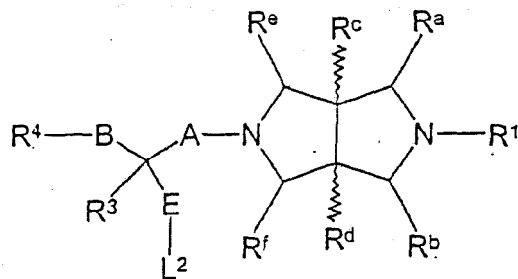


XIII

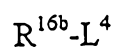
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



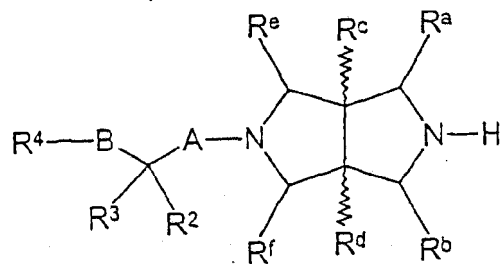
XIV



XV



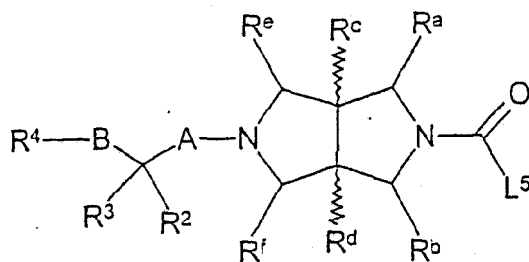
XVI



XVII



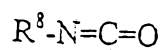
XVIII



XIX



XX



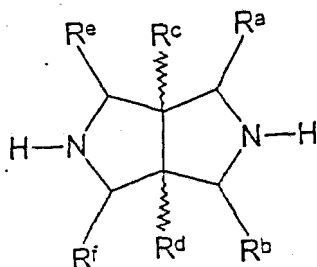
XXI



XXII KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

$R^{27}-L^2$

XXIII



XXIV

$L^1-Z-C(R^2)(R^3)-A-L^1$

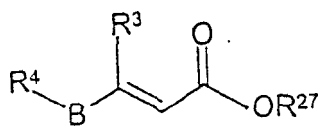
XXV

$R^4-Z-N(H)R^{22}$

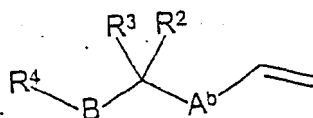
XXVI

$L^6-C(O)-A-L^1$

XXVII



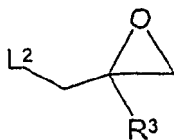
XXVIII



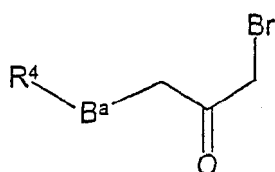
XXIX

$HN(R^{22})-Z-C(R^2)(R^3)-A^a-OH$

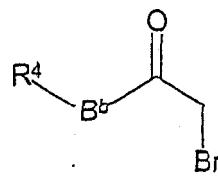
XXX



XXXI

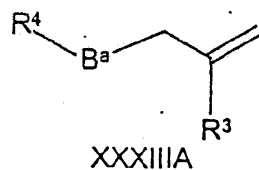


XXXIIA

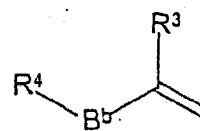


XXXIIB

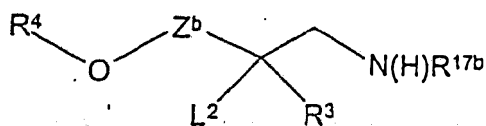
Handwritten signature



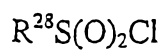
XXXIII A



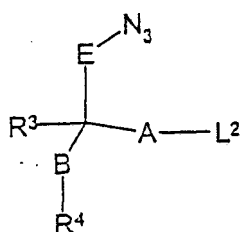
XXXIII B



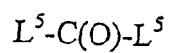
XXXIV



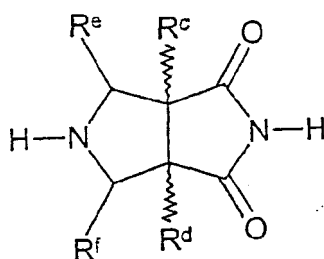
XXXV



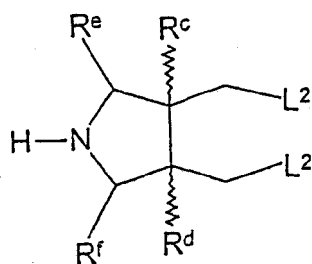
XXXVI



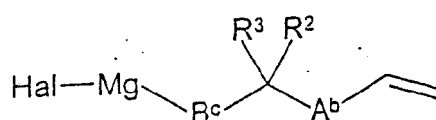
XXXVII



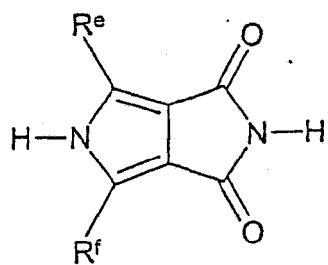
XXXVIII



XXXIX

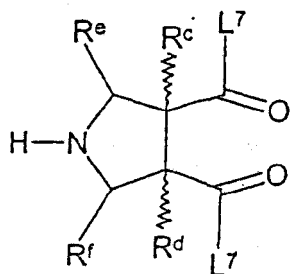


XL

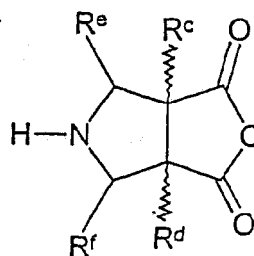


KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

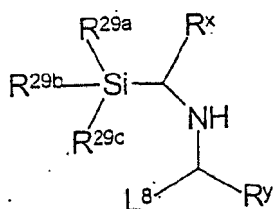
XLI



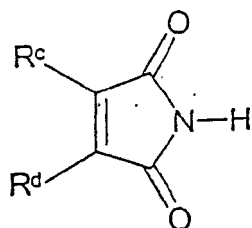
XLIIA



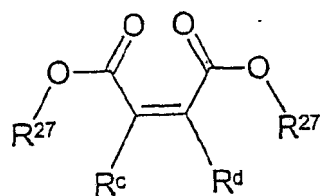
XLII B



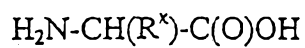
XLIII



XLIV



XLV

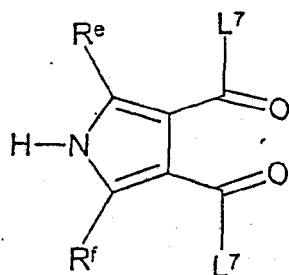


XLVI

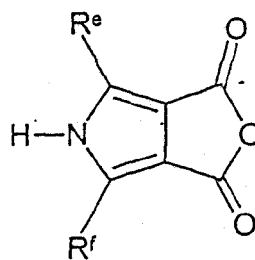


XLVII

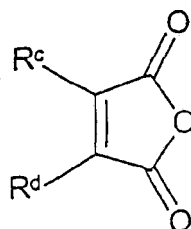
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



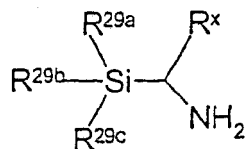
XLVIII A



XLVIII B



XLIX



L

[Handwritten signature]