

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, alkoxicssoport, alkoxikarbonilcsoport vagy alkilcsoport, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek,

R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport vagy alkoxicssoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet vagy két szomszédos R^3 jelentése alkiléndioxicssoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R^6 jelentése adott esetben szubsztituált alkilcsoport vagy

(a) általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom,

vagy

R^4 és R^5 jelentése együtt heterociklusos csoport,

n értéke 0-5.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

PK

P02 00 55 0

Tienopirimidin vegyületek, előállításuk és alkalmazásuk

AZ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tieno[2,3-d]pirimidin-származékokra vonatkozik, amelyek gonadotropin-felszabadító hormon (GnRH) antagonizáló hatással rendelkeznek. A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

Az elülső hipofízis hormonok kiválasztásának visszacsatolós szabályzását az adott hormon cél-szerve által kiválasztott perifériás hormonok és a hipotalamusz által kiválasztott szabályzó hormonok végzik, ahol a hipotalamusz a hipofízis elülső lebenyének felső központi szerve (ezeket a hormonokat a továbbiakban együttesen hipotalamusz hormonoknak nevezzük). A hipotalamusz hormonok között jelenleg kilenc hormontípust különböztetnek meg, melyekre példaként említhető a tiotropin felszabadító hormon (TRH) és a gonadotropin felszabadító hormon (GnRH), amit időnként luteinizáló hormon felszabadító hormonnak (LH-RH) is neveznek. Ezek a hipotalamusz hormonok a hatásukat a hipofízis elülső lebenyében található receptorokon keresztül fejtik ki, és kísérleteket végeztek, hogy megtalálják az ilyen hormonok, így humán hormonok expressziójára specifikus receptor

géneket. Ezek alapján az ilyen receptorokra specifikusan és szelektíven ható antagonisták vagy agonisták befolyásolják a hipotalamusz hormonok hatását és az elülső hipofízis hormonok kiválasztását. Ennek eredményeként az ilyen antagonisták vagy agonisták felhasználhatók az elülső hipofízis hormonokkal kapcsolatos betegségek megelőzésére vagy kezelésére.

A GnRH antagonista hatással rendelkező ismert vegyületekre példaként említhetők a GnRH eredetű lineáris peptidek (US 5.140.009 és US 5.171.835), a ciklusos hexapeptid-származékok (JP 61-191.698), a biciklusos peptid-származékok (*Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 3265-3273 (1993)) és hasonló vegyületek. GnRH antagonista hatással rendelkező nem-peptid vegyületeket ismertet a WO 95/28405 (JP 8-295.693), WO 97/14697 (JP 9-179.767), WO 97/14682 (JP 9-169.735) és WO 96/24597 (JP 9-169.768) számú irat.

A peptid-vegyületeknél komoly problémát jelent, hogy ezeket az anyagokat rezolválni kell a megfelelő orális felszívódóképesség, dózisforma, dózistérfogat, hatóanyag stabilitás, késleltetett hatás és metabolikus stabilitás vonatkozásában. Szükség van olyan orális GnRH antagonisták kidolgozására, melyek előnyösen nem-peptid típusú vegyületek, és kiváló terápiás hatást fejtenek ki a hormonfüggő rákos betegségeknél, például prosztatataráknál, valamint endometriózis és idő előtti pubertás esetén, és amelyek nem mutatnak át-

meneti hipofízis gonadotróp hatást (akut hatás) és kiváló biológiai hozzáférhetőséggel rendelkeznek.

Vizsgálataink során olyan új vegyületeket találtunk, amelyek a tieno[2,3-d]pirimidin vázon egy $-NH-CO-NR^1R^2$ általános képletű csoportot, és para-helyzetben fenilcsoportot tartalmaznak. Azt találtuk továbbá, hogy ezek a vegyületek specifikus szubsztituen-seik következtében kiváló GnRH antagonistá hatással és alacsony toxicitással rendelkeznek, és ezért előnyösen alkalmazhatók GnRH antagonistá hatású gyógyszer hatóanyagként.

A találmány tárgyát képező megoldások az alábbi pontokban foglalhatók össze:

- [1] (I) általános képletű vegyületek, a képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek,
- R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet, vagy két szomszédos R^3 jelentése együtt 1-4 szénatomos alkiléndioxics csoport,
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom,

vagy

R^4 és R^5 jelentése együtt heterociklusos csoport,

n értéke 0-5,

vagy ezek sói.

[2] Az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek (Ia) általános képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek,

R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^5 jelentése az [1] pontban megadott.

[3] Az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkoxics csoport.

[4] A [3] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^2 jelentése hidrogénatom.

[5] Az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^3 jelentése hidrogénatom.

[6] Az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^6 jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése az [1] pontban megadott.

[7] A [2] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport és

R^5 jelentése hidrogénatom.

[8] Az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

n értéke 1 vagy 2.

[9] Az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése (i) hidroxilcsoport,

(ii) 1-4 szénatomos alkoxics csoport, vagy

(iii) 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkylkarboniloxics csoporttal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkylkarbonilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport vagy egyenként 1-4 szénatomos alkylalkoxics csoport vagy két szomszédos R^3 jelentése együtt 1-3 szénatomos alkyléndioxics csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése egyenként 1-4 szénatomos alkylalkilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése hidrogénatom, vagy

R^4 és R^5 jelentése együtt 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport,
n értéke 1 vagy 2.

[10] Az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése hidroxilcsoport, metoxycsoport vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése benzilcsoport,

n értéke 0.

[11] 5-(N-benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluor-benzil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy ennek sói.

[12] Eljárás az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói előállítására, oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben az egyes szimbólumok jelentése az [1] pontban megadott, vagy ennek sóját karbonildiimidazollal vagy foszgénnel reagáltatjuk, majd (III) általános képletű vegyülettel, a képletben az egyes szimbólumok jelentése az [1] pontban megadott, vagy ennek sójával reagáltatjuk.

[13] Gyógyszerkészítmény, amely [1] pont szerinti vegyületet vagy ennek sóját tartalmazza.

[14] A [13] pont szerinti gyógyszerkészítmény gonadotropin-felszabadító hormon antagonizálására.

[15] A [14] pont szerinti gyógyszerkészítmény, nemi hormonnal összefüggő betegségek megelőzésére vagy kezelésére.

[16] Eljárás gonadotropin-felszabadító hormon antagonizálására emlősben, azzal jellemezve, hogy az emlősnek hatékony mennyiségben [1] pont szerinti vegyületet vagy ennek sóját adagoljuk farmakológiai-lag alkalmazható hordozóanyaggal vagy higítóanyaggal együtt.

[17] Az [1] pont szerinti vegyületek vagy ezek sói alkalmazása gonadotropin-felszabadító hormon antagonizálására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány jobb megértését segíti az 1. ábra, ahol a tele háromszög az 1. kontrol csoportot, a tele négyzet a 2. kontrol csoportot, az üres háromszög az 1. vizsgált csoportot, az üres négyszög a 2. vizsgált csoportot és az üres kör a 3. vizsgált csoportot jelenti.

Az R^1 vagy R^2 értelmezésében megadott 1-4 szénatomos alkoxicsoporra példaként említhető a metoxicsoport, etoxicsoport, propoxicsoport, butoxicsoport, izopropoxicsoport és terc-butoxicsoport. Előnyös az 1-3 szénatomos alkoxicsoport, ezen belül a metoxicsoport.

Az R^1 vagy R^2 jelentésében megadott 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoporra példaként említhető a metoxikarbonilcsoport, etoxikarbonilcsoport, propoxikarbonilcsoport, izopropoxikarbonilcsoport, butoxi-

karbonilcsoport és terc-butoxikarbonilcsoport. Előnyös az 1-3 szénatomos alkoxikarbonilcsoport, ezen belül elsősorban a metoxikarbonilcsoport.

Az R^1 vagy R^2 jelentésében előforduló adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport alkilcsoportja például 1-4 szénatomos egyenes szénláncú alkilcsoport, így metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport vagy butilcsoport, vagy 3-4 szénatomos elágazó szénláncú alkilcsoport, így izopropilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport vagy terc-butilcsoport. Itt előnyös az 1-3 szénatomos alkilcsoport, ezen belül elsősorban az etilcsoport.

Az R^1 vagy R^2 jelentésében előforduló adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport szubsztituensére példaként említhető (i) hidroxilcsoport, (ii) 1-7 szénatomos aciloxicssoport, így 1-6 szénatomos alkilkarboniloxicssoport, például acetoxicssoport vagy propioniloxicssoport, (iii) benzoiloxicssoport, (iv) aminossoport, amely adott esetben egy vagy kettő szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens 1-6 szénatomos alkoxikarbonilcsoport (például metoxikarbonilcsoport, etoxikarbonilcsoport vagy terc-butoxikarbonilcsoport), benziloxikarbonilcsoport, 1-4 szénatomos acilcsoport (például 1-3 szénatomos alkilkarbonilcsoport, így acetylcssoport vagy propionilcsoport), 1-4 szénatomos alkilcsoport (például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport vagy butilcsoport) vagy 1-3 szénatomos alkilszulfonilcsoport (például metánszulfonilcsoport), például aminossoport, dimetilamino-

csoport, metoxikarbonilaminocsoport, etoxikarbonilaminocsoport, terc-butoxikarbonilaminocsoport, benziloxikarbonilaminocsoport, acetilaminocsoport vagy metánszulfonilaminocsoport, (v) 1-10 szénatomos alkoxicssoport, például metoxicssoport, etoxicssoport, propoxicssoport vagy terc-butoxicssoport, (vi) 3-7 szénatomos cikloalkiloxikarbonil-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport, például ciklohexiloxikarboniloxi-1-etoxicssoport, (vii) egyenként 1-3 szénatomos alkoxialkoxicssoport, például metoximetoxicssoport vagy metoxietoxicssoport. Előnyös a hidroxilcsoport.

Az R^1 vagy R^2 jelentésében előforduló adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport általában 1-5, előnyösen 1-3 fent említett szubsztituenst hordoz a lehetséges helyzetekben. Két vagy több szubsztituens esetén az egyes szubsztituensek azonosak vagy egymástól eltérőek.

R^1 és R^2 közül az egyik jelentése előnyösen hidrogénatom, a másik jelentése előnyösen 1-3 szénatomos alkoxicssoport.

Az R^3 jelentésében előforduló halogénatomra példaként említhető a fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom. Előnyös a klóratom.

Az R^3 jelentésében előforduló adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxicssoportnál az alkoxicssoportra példaként említhető a metoxicssoport, etoxicssoport, propoxicssoport, izopropoxicssoport, butoxicssoport és terc-butoxicssoport. Előnyös a metoxicssoport.

Az R^3 jelentésében előforduló adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxicsoport szubsztituensei azonosak az R^1 vagy R^2 jelentésében előforduló adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport értelmezésénél megadott szubsztituensekkel. Előnyös az 1-4 szénatomos alkoxicsoport.

Az 1-4 szénatomos alkoxicsoport általában 1-5, előnyösen 1-3 fent említett szubsztituenst hordoz a lehetséges pozíciókban. Két vagy több szubsztituens esetén ezek lehetnek azonosak vagy egymástól eltérők.

A két szomszédos R^3 által kialakított 1-4 szénatomos alkiléndioxicsoportra példaként említhető a metiléndioxicsoport vagy etiléndioxicsoport.

R^3 előnyös jelentése hidrogénatom.

Az R^4 jelentésében előforduló 1-4 szénatomos alkilcsoportra példaként említhető az 1-4 szénatomos egyenes szénláncú alkilcsoport, így metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport vagy butilcsoport, és a 3-4 szénatomos elágazó szénláncú alkilcsoport, például izopropilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport vagy terc-butilcsoport. Előnyös az 1-3 szénatomos alkilcsoport, ezen belül elsősorban a metilcsoport.

Az R^6 jelentésében előforduló, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportra példaként említhetők az R^1 vagy R^2 jelentésében előforduló adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport értelmezésénél megadott csoportok.

Az R^4 és R^5 által kialakított heterociklusos csoportra példaként említhetők az 5- vagy 6-tagú nitrogéntartalmú heterociklusos csoportok. Ha R^4 és R^5 jelentése együtt heterociklusos csoport, akkor a (b) általános képletű részre előnyös példaként említhető a (c) vagy (d) képletű csoport, ezen belül elsősorban a (c) képletű csoport.

R^6 előnyös jelentése (a) általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése a fenti.

R^4 előnyös jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport és R^5 előnyös jelentése hidrogénatom.

Az n változó előnyös értéke 1 vagy 2.

Az (I) általános képletű vegyületekre előnyös példaként említhetők az (Ia) általános képletű vegyületek.

Különösen előnyösek azok a vegyületek és ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése hidroxilcsoport, metoxicsoport vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése benzilcsoport,

n értéke 0.

Különösen előnyösek azok a vegyületek és ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkoxicsoport,

R^2 és R^5 jelentése hidrogénatom,

R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése benzilcsoport és
n értéke 0.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű
vegyületek és ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése (i) hidroxilcsoport,

(ii) 1-4 szénatomos alkoxicssoport,

(iii) 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely
adott esetben hidroxilcsoporttal vagy
1-4 szénatomos alkilkarboniloxicsso-
porttal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcso-
port vagy 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcso-
port vagy egyenként 1-4 szénatomos alkoxialkoxi-
csoport vagy két szomszédos R^3 jelentése együtt
1-3 szénatomos alkiléndioxicssoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos al-
kilcsoport,

R^6 jelentése egyenként 1-4 szénatomos alkoxialkil-
csoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom
vagy

R^4 és R^5 jelentése együtt 5-6-tagú heterociklusos
csoport,

n értéke 1 vagy 2.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületekre pél-
daként említhetők a következők:

5-(N-benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4-(1H,3H)-dion és ennek sói;

5-(N-benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-hidroxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion és ennek sói;

5-(N-benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-metilureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion és ennek sói;

5-(N-benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-etilureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion és ennek sói.

Ezen belül különösen előnyös az 5-(N-benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion és ennek sói.

Az (I) általános képletű vegyületek sóiként előnyösek a fiziológiailag alkalmazható savaddíciós sók. Az ilyen savakra példaként említhetők az olyan szervesetlen savakkal képzett sók, mint a hidrogénklorid, hidrogénbromid, salétromsav, kénsav és foszforsav, valamint az olyan szerves savakkal képzett sók, mint a hangyasav, ecetsav, trifluorecetsav, fumársav, oxálsav, borkősav, maleinsav, citromsav, borostyánkősav, almasav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav és p-toluolszulfonsav. A savas csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag alkalmazható sóvá alakíthatók olyan szervesetlen bázisokkal, mint az alkálifémek és alkáliföldfémek, így nátrium, kálium,

kalcium, magnézium és ammónia, valamint az olyan szerves bázisokkal, mint a trimetilamin, trietilamin, piridin, pikolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, diciklohexilamin és N,N'-dibenziletildiamin.

Az (I) általános képletű vegyületek önmagában ismert módszerekkel, például a JP 9-169.768 és WO 96/24597 számú iratban ismertetett módszerekkel vagy ezekkel analóg módszerekkel előállíthatók. Konkrét példaként említjük az 1. és 2. reakcióvázlatban bemutatott eljárásokat. Az eljárásokban alkalmazott (II)-(VII) általános képletű vegyületek használhatók só formájában is. Ezekre a sókra példaként említhetők az (I) általános képletű vegyületek sói.

A reakcióvázlatokban szereplő általános képletekben L jelentése lehasadó csoport, a többi szimbólum jelentése a fenti.

Az L jelentésében előforduló lehasadó csoportra példaként említhető az 1-imidazolilcsoport, halogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkoxicsoport. Az adott esetben szubsztituált alkoxicsoportra példaként említhető az 1-3 halogénatommal, így klóratommal vagy brómatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxicsoport, így 2,2,2-triklóretoxicsoport.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók a JP 9-169.768 számú iratban ismertetett módszerekkel vagy ezekkel analóg módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyületek tehát előállíthatók, ha egy (II) általános képletű vegyületet karbonildiimidazollal (N,N'-karbonildiimidazol, CDI) vagy

foszgénnel (monomer, dimer vagy trimer foszgénnel) reagáltatunk. A kapott (IV) általános képletű vegyület (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A reakció megvalósítható a (IV) általános képletű vegyület izolálása nélkül, de a (IV) általános képletű vegyület a második lépésben felhasználható tisztított formában is.

A (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá úgy, hogy a (II) általános képletű vegyületet például klórhangyasavészterrel, így klórhangyasav-2,2,2-triklóretilészterrel vagy klórhangyasav-1-klóretilészterrel reagáltatjuk.

A (II) általános képletű vegyületek és a karbonildiimidazol vagy foszgén reakciója során a karbonildiimidazolt vagy foszgént mintegy 1-3 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A reakciót előnyösen a reakció szempontjából inert oldószerben végezzük. Oldószerként alkalmazhatók éterek, így etiléter, dioxán, dimetoxietán vagy tetrahidrofurán; aromás szénhidrogének, így benzol vagy toluol; amidok, így dimetilformamid vagy dimetilacetamid; halogénezett szénhidrogének, így kloroform vagy diklórmétán; valamint hasonló oldószerek.

A reakcióhőmérséklet általában mintegy 0-150 °C, előnyösen szobahőmérséklet, vagyis mintegy 15-25 °C. A reakcióidő általában mintegy 1-36 óra.

A reakciót adott esetben bázis jelenlétében végezzük. Bázisként alkalmazhatók szervesetlen bázisok,

így nátriumkarbonát, nátriumhidrogénkarbonát, káliumkarbonát, káliumhidrogénkarbonát, nátriumhidroxid, káliumhidroxid és talliumhidroxid, valamint szerves bázisok, így trietilamin és piridin.

A bázis mennyisége mintegy 2-20 mól, előnyösen mintegy 5-12 mól 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A (III) általános képletű vegyülettel végzett reakciót a (II) képletű vegyület és a karbonildiimidazol vagy foszgén közötti reakció ismertetett körülményei között végezzük. A (III) általános képletű vegyületet mintegy 2-20 mól, előnyösen mintegy 5-10 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól (II) vagy (IV) általános képletű vegyületre vonatkoztatva. A reakcióhőmérséklet általában mintegy 0-150 °C, előnyösen szobahőmérséklet, vagyis mintegy 15-25 °C. A reakcióidő általában mintegy 1-6 óra.

Eljárhatunk úgy is, hogy a (II) általános képletű vegyületet egyidejűleg reagáltatjuk karbonildiimidazzal vagy foszgénnel és (III) általános képletű vegyülettel.

A 2. reakcióvázlatban R^7 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, R^8 jelentése alkilcsoport, a többi szimbólum jelentése a fenti.

R^7 vagy R^8 előnyös jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, melyre példaként említhető az R^1 vagy R^2 jelentésében előforduló 1-4 szénatomos alkilcsoport ismertetésénél felsorolt csoportok.

Az (V) általános képletű vegyületek önmagában ismert módszerekkel előállíthatók. Például p-nitro-fenilacetont ciánecetészterrel és kénnel reagáltatunk (*Chem. Ber.*, **99**, 94-100 (1966)), és a kapott 2-amino-4-metil-5-(4-nitrofenil)-tiofént a JP 9-169.768 vagy WO 96/24597 számú iratban ismertetett módszerekkel vagy ezekkel analóg módszerekkel reagáltatjuk.

1) Ha R^7 jelentése hidrogénatom, akkor az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha egy (V) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű vegyülettel vagy ennek sójával reagáltatunk, a képletben a szimbólumok jelentése a fenti. A reakciót kondenzálószer jelenlétében végezzük, és a kapott (VII) általános képletű vegyületet ciklizáljuk.

Kondenzálószerként alkalmazható például benzo-triazol-1-iloxitripirrolidin-foszfónium-hexafluorfoszfát (PyBOP).

A kondenzálószer mennyisége mintegy 1-3 mól 1 mól (V) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A reakciót előnyösen a reakció szempontjából inert oldószerben végezzük. Oldószerként alkalmazhatók alkoholok, például etanol vagy metanol; aromás szénhidrogének, például benzol vagy toluol; amidok, így dimetilformamid vagy dimetilacetamid; valamint halogénezett szénhidrogének, így kloroform vagy diklórmétán.

A reakcióhőmérséklet általában mintegy 0-150 °C, előnyösen szobahőmérséklet, vagyis mintegy 15-25 °C. A reakcióidő általában mintegy 1-36 óra.

A fenti eljárással kapott termék nyers állapotban a reakcióelegyben közvetlenül tovább reagáltatható, vagy a szokásos módszerekkel izolálható.

A (VII) általános képletű vegyületek ciklizálását bázis jelenlétében végezzük. Bázisként alkalmazhatók szervetlen bázisok, így nátriummetoxid, nátriumkarbonát, nátriumhidrogénkarbonát, káliumkarbonát, káliumhidrogénkarbonát, nátriumhidroxid, káliumhidroxid és talliumhidroxid, valamint szerves bázisok, így trietilamin vagy piridin.

A bázis mennyisége mintegy 2-20 mól, előnyösen mintegy 5-12 mól 1 mól (VII) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

Ezt a reakciót előnyösen a reakció szempontjából inert oldószerben végezzük. Oldószerként alkalmazhatók alkoholok, így etanol vagy metanol; aromás szénhidrogének, így benzol vagy toluol; amidok, így dimetilformamid vagy dimetilacetamid; valamint halogénezett szénhidrogének, így kloroform vagy diklórmétán.

A reakcióhőmérséklet általában minegy 0-150 °C, előnyösen szobahőmérséklet, vagyis mintegy 15-25 °C. A reakcióidő általában mintegy 1-36 óra.

2) Ha R^7 jelentése alkilcsoport, akkor az (I) általános képletű vegyületek előállításához az (V) általános képletű vegyületet aktivált (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Az aktivált (VI) általános képletű vegyületek önmagában ismert módszerekkel előállíthatók. Például a

(VI) általános képletű vegyületet szerves alumínium vegyülettel reagáltatjuk a reakció szempontjából inert oldószerben.

Szerves alumínium vegyületként alkalmazható például trimetilalumínium, dimetilalumíniumklorid vagy ezeket tartalmazó oldatok.

A szerves alumínium reagens mennyisége mintegy 1-5 mól, előnyösen mintegy 1 mól 1 mól (VI) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

Oldószerként alkalmazhatók például halogénezett szénhidrogének, így kloroform vagy diklórmétán.

A reakcióhőmérséklet általában mintegy 0-150 °C, előnyösen szobahőmérséklet, vagyis mintegy 15-25 °C. A reakcióidő általában mintegy 1-6 óra.

A ciklizálás megvalósításához az (V) általános képletű vegyületet aktivált (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, melynek során (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Az (V) általános képletű vegyület mennyisége mintegy egyötöd térfogatrész a (VI) általános képletű vegyület és a szerves alumínium reagens keverékére vonatkoztatva.

Ezt a reakciót előnyösen a reakció szempontjából inert oldószerben végezzük. Oldószerként előnyösen alkalmazhatók az aktivált (VI) általános képletű vegyület előállításánál alkalmazott oldószerek.

A reakcióhőmérséklet általában mintegy 0-150 °C, előnyösen szobahőmérséklet, vagyis mintegy 15-25 °C. A reakcióidő általában mintegy 1-48 óra.

Az (I) általános képletű vegyületek a szokásos módszerekkel izolálhatók és tisztíthatók, amire példaként említhető az átkristályosítás, desztillálás és kromatografálás.

A szabad formában kapott (I) általános képletű vegyület kívánt esetben sóvá alakítható önmagában ismert módszerekkel. A só formájában kapott (I) általános képletű vegyület kívánt esetben szabad vegyületté vagy más sóvá alakítható önmagában ismert módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyület előfordulhat hidrát formájában vagy nem-hidrát formájában. A hidrátra példaként említhető a monohidrát, szeszkvihidrát és dihidrát.

Az optikailag aktív konfigurációk elegyeként kapott (I) általános képletű vegyület kívánt esetben R és S formára rezolválható a szokásos optikai rezolváló módszerekkel.

Az (I) általános képletű vegyületek ezenkívül izotóppal, például ^3H , ^{14}C vagy ^{35}S izotóppal jelölhetők.

Az (I) általános képletű vegyületek kiváló GnRH antagonisták hatással és alacsony toxicitással rendelkeznek. Ezenkívül kiváló az orális felszívódó képességük, hatásuk tartóssága, stabilitása és farmakokinetikája. További előnyük, hogy könnyen előállíthatók. A találmány szerinti vegyületek ezért biztonságosan alkalmazhatók emberek és emlősök, például majmok, szarvasmarhák, lovak, kutyák, macskák, nyulak, patkányok és egerek esetében férfi és női hormonoktól

függő betegségek, ilyen hormonok feleslege által okozott betegségek és hasonló betegségek megelőzésére és/vagy kezelésére, melynek során GnRH receptor antagonisták hatásuk alapján csökkentik a gonadotropin kiválasztását, és szabályozzák a plazmában a nemi hormonok szintjét.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók például nemi hormonoktól függő rák, így prosztaták, méhrák, mellrák és hipofízisrák, valamint prosztata hipertrófia, méhizomdaganat, endometriózis, korai pubertás, a hószám kimaradása, premenstruális szindróma, sokrekeszes petefészek szindróma és kiütések kezelésére és/vagy megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá férfiaknál és nőknél a reprodukciós ciklus szabályozására (például terhesség szabályzó vagy menstruációs ciklus szabályzó). A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá férfi vagy női fogamzásgátlóként vagy a női ovuláció kiváltására. A kezelés megszüntetése után jelentkező ellentétes irányú hatás következtében a vegyületek felhasználhatók továbbá terméketlenség kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá állatoknál az ivari ciklus szabályozására, a hús minőségének javítására és állatok növekedésének gyorsítására. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá halaknál az ívás elősegítésére.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá a plazma tesztoszteron koncentráció átmeneti

emelkedésének elnyomására, ami GnRH szuperagonisták, így leuprorelin-acetát adagolása esetén figyelhető meg. A találmány szerinti vegyületek kombinálhatók GnRH szuperagonistákkal, amikre példaként említhető a leuprorelin-acetát, gonadorelin, buzorelin, triptorelin, gozerelin, nafarelin, hisztrelin, dezlorelin, meterelin és lecirelin. Ezek közül előnyös a leuprorelin-acetát.

A találmány szerinti vegyületek kombinálhatók, illetve együtt adagolhatók más hatóanyagokkal, amikre példaként említhetők a szteroidos vagy nem-szteroidos androgén antagonisták vagy antiösztrogén, kemoterápiás szerek, GnRH antagonista peptidek, α -reduktáz inhibitorok, α -receptor inhibitorok, aromatáz inhibitorok, 17β -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz inhibitorok, adrenalin androgén termelés inhibitorok, proteinkináz inhibitorok, hormonterápiára alkalmas hatóanyagok és növekedési faktort vagy ennek receptorát antagonizáló hatóanyagok.

A kemoterápiás szerekre példaként említhető az ifoszfamid, UTF, adriamicin, peplomycin, ciszplatin, ciklofoszfamid, 5-FU, UFT, metotrexát, mitomicin C és mitoxantron.

A GnRH antagonista peptidekre példaként említhetők a nem-orális GnRH antagonista peptidek, így cetorelix, ganirelix és abarelix.

Az adrenalin androgén termelés inhibitorokra példaként említhetők a liáz ($C_{17,20}$ -liáz) inhibitorok.

A protein kináz inhibitorokra példaként említhető a tirozin kináz inhibitor.

Hormon terápiában alkalmazható hatóanyagokra példaként említhetők az antiösztrogének, progeszteronok (például MTA), androgének, ösztrogének és androgén antagonisták.

Növekedési faktor lehet minden olyan anyag, ami elősegíti a sejtek szaporodását. Ezek általában olyan peptidek, melyek móltömege legfeljebb 20.000, és amelyek receptorokhoz kötődve kis koncentrációban kifejtik hatásukat. Példaként említhetők a következők: (1) EGF, vagyis epidermális növekedési faktor, vagy lényegében azonos hatással rendelkező anyagok (így EGF, heregulin /HER2 ligandum/ és hasonló anyagok), (2) inzulin és lényegében azonos hatással rendelkező anyagok (például inzulin, IGF-1 és IGF-2), (3) FGF (fibroblaszt növekedési faktor) vagy lényegében azonos hatással rendelkező anyagok (például aFGF, bFGF, KGF /keratinocita növekedési faktor/, HGF /hepatocita növekedési faktor/ és FGF-10) és (4) más növekedési faktorok (például CSF /kolonia stimuláló faktor/, EPO /eritropoietin/, IL-2 /interleukin-2/, NGF /idegi növekedési faktor/, PDGF /vérlemezke eredetű növekedési faktor/ és TGF β /transzformáló növekedési faktor β /).

Növekedési faktor receptor lehet minden olyan anyag, amely képes a fenti növekedési faktorok megkötésére. Példaként említhető az EGF receptor, heregulin receptor (HER2), inzulin receptor-1, inzulin

receptor-2, IGF receptor, FGF receptor-1 és FGF receptor-2.

Az ilyen növekedési faktorokat antagonizáló hatóanyag például a herceptin (anti-HER2 receptor antitest).

A növekedési faktort vagy növekedési faktor receptort antagonizáló hatóanyag például a herbimicin és PD153035 (*Science*, **265**(5175), 1093 (1994)).

A növekedési faktort vagy növekedési faktor receptort antagonizáló hatóanyagok másik csoportját képezik a HER2 antagonisták. HER2 antagonista lehet minden olyan anyag, amely gátolja a HER2 hatását (például foszforilező hatás). Ezekre példaként említhetők az antitestek, kis móltömegű vegyületek (szintetikus vagy természetes anyagok), antiszenz, HER2 ligandum, heregulin, és ezek részlegesen módosított vagy mutált szerkezetű változatai. Lehetnek továbbá olyan anyagok, amelyek a HER2 aktivitást HER2 receptor antagonizáláson keresztül gátolják (például HER2 receptor antitest). A HER2 antagonizáló hatással rendelkező kis móltömegű vegyületekre példaként említhetők a WO 98/03505 számú iratban ismertetett vegyületek, például 1-[3-[4-[2-((E)-2-fenileténil)-4-oxazolilmetoxi]-fenil]-propil]-1,2,4-triazol.

Prosztata hipertrófia esetén az ilyen kombinációkra példaként említhetők azok, amelyek találmány szerinti vegyület mellett GnRH szuperagonistát, androgén antagonistát, antiösztrogént, GnRH antagonista peptidet, α -reduktáz inhibitor, α -receptor inhibitor,

aromatáz inhibitor, 17β -hidroxi szteroid dehidrogenáz inhibitor, adrenalin androgén termelés inhibitor vagy foszforiláz inhibitor tartalmaznak.

Prosztatarák esetén az ilyen kombinációkra példaként említhetők azok a kombinációk, amelyek találmány szerinti vegyület mellett GnRH szuperagonistát, androgén antagonistát, antiösztrogént, kemoterápiás szert (például ifoszfamid, UTF, adriamicin, peplomycin és ciszplatin), GnRH antagonista peptidet, aromatáz inhibitor, 17β -hidroxi szteroid dehidrogenáz inhibitor, adrenalin androgén termelés inhibitor, foszforiláz inhibitor, hormonterápiás hatóanyagot, így ösztrogént (DSB vagy EMP), androgén antagonistát (például CMA), növekedési faktort vagy annak receptorát antagonizáló hatóanyagot tartalmaz.

Mellrák esetében az ilyen kombinációkra példaként említhetők az olyan kombinációk, amelyek találmány szerinti vegyület mellett GnRH szuperagonistát, kemoterápiás szert (például ciklofoszfamid, 5-FU, UFT, metotrexát, adriamicin, mitomicin C és mitoxantron), GnRH antagonista peptidet, aromatáz inhibitor, adrenalin androgén termelés inhibitor, foszforiláz inhibitor, hormonterápiás hatóanyagot, így antiösztrogént (például tamoxifén), progeszteront (például MPA), androgént vagy ösztrogént, vagy növekedési faktort vagy annak receptorát antagonizáló hatóanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületek a fent említett betegségek megelőzése és/vagy kezelése során, vala-

mint az állattartás területén adagolhatók orálisan vagy nem-orálisan farmakológiailag alkalmazható hordozóanyaggal előállított készítmény formájában. A készítmény általában szilárd készítmény, így tabletta, kapszula, granulátum vagy orálisan adagolható por, vagy intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan vagy más úton adagolható injekció, szuppozitórium vagy nem-orális adagolás esetén szublingvális tabletta. A hatóanyagok adagolhatók továbbá szublingválisan, szubkután, intramuszkulárisan vagy más módon nyújtott hatóanyagleadású készítmény, így szublingvális tabletta vagy mikrokapszula formájában. A napi dózis széles határok között változtatható különböző faktortól függően, melyekre példaként említhető a kezelt betegség súlyossága, a beteg kora, neme, testtömege és általános érzékenysége, a kezelés időtartama és időközei, a gyógyszerkészítmény tulajdonságai és fajtája, valamint az adott alkalmazott hatóanyag. A fenti betegségek, így nemi hormontól függő rák (például prosztaták, méhrák, mellrák és hipofízis tumor), prosztata hipertrófia, hiszteromióma, endometriózis és korai pubertás kezelése esetén a napi dózis általában mintegy 0,01-30 mg, előnyösen mintegy 0,02-10 mg, különösen előnyösen 0,1-10 mg, ezen belül elsősorban 0,1-5 mg/kg testtömeg, amit általában 1-4 részletben adagolunk.

A fent említett dózisok alkalmazhatók az állattartás területén is. A napi dózis mintegy 0,05-30 mg,

előnyösen mintegy 0,1-10 mg/kg testtömeg, amit általában 1-3 részletben adagolunk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményben az (I) általános képletű vegyület mennyisége 0,01-100 tömeg% a készítmény össztömegére vonatkoztatva.

A farmakológiailag alkalmazható hordozóanyagok különböző szerves vagy szervetlen hordozók, amiket általánosan alkalmaznak gyógyszerészeti hordozóanyagként. Alkalmazhatók továbbá különböző segédanyagok, csúsztatószerkezetek, kötőanyagok és szétesést elősegítő szerek szilárd készítményeknél, valamint oldószerkezetek, oldódást elősegítő anyagok, szuszpendáló szerek, izotónizáló szerek és pufferek a folyékony készítményeknél. A további segédanyagokra példaként említhetők a tartósítószerkezetek, antioxidánsok, színezékek és édesítőszerkezetek.

Kötőanyagként előnyösen alkalmazható például a laktóz, szacharóz, D-mannitol, keményítő, kristályos cellulóz és könnyű kovasavanhidrid. Csúsztatószerként előnyösen alkalmazható például a magnézium-sztearát, kalciumsztearát, talkum és kolloid szilikagél. Kötőanyagként előnyösen alkalmazható például a kristályos cellulóz, szacharóz, D-mannitol, dextrin, hidroxipropilcellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz és polivinilpirrolidon. Szétesést elősegítő szerként előnyösen alkalmazható például a keményítő, karboximetilcellulóz, karboximetilcellulóz-kalcium, térhálósított krosz-karmellóz-nátrium és karboximetilkeményítő-nátrium. Oldószerként előnyösen alkalmazható például az in-

jekciós célra alkalmas víz, alkohol, propilénglikol, makrogol, szezámolaj és kukoricaolaj. Oldódást segítő anyagként előnyösen alkalmazható például a poli-etilénglikol, propilénglikol, D-mannitol, benzilbenzoát, etanol, triszaminometán, koleszterin, trietanolamin, nátriumkarbonát és nátriumcitrát. Szuszpendálószerként előnyösen alkalmazhatók például felüleaktív anyagok, így szteariltriethanolamin, nátriumlaurilszulfát, laurilaminopropionsav, lecitin, benzalkóniumklorid, benzetóniumklorid és glicerínmonosztearát. Alkalmazhatók továbbá hidrofil polimerek, így polivinil-alkohol, polivinilpirrolidon, karboximetilcellulóz-nátrium, metilcellulóz, hidroximetilcellulóz, hidroxietilcellulóz és hidroxipropilcellulóz. Izotónizálószerként alkalmazható például nátriumklorid, glicerín és D-mannitol. Pufferként alkalmazható továbbá foszfát, acetát, karbonát vagy citrát puffer. További előnyös komponens a benzilalkohol. Tartósítószerként alkalmazható például para-oxibenzoésavészter, klórbutanol, benzilalkohol, fenetilalkohol, dehidroecetsav és szorbinsav. Antioxidánsként alkalmazhatók például szulfitek és aszkorbinsav.

Szuszpéndálószer, oldódást elősegítő anyag, stabilizátor, izotónizálószer és tartósítószer alkalmazásával a találmány szerinti vegyületek kiszerezhetők intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris injekció formájában a szokásos módon. Eljárhatunk úgy is, hogy a találmány szerinti vegyületet fagyasztva szárítjuk. A humán gyógyászatban a találmány szerinti

vegyületek biztonságosan adagolhatók például orálisan vagy nem-orálisan önmagukban vagy gyógyszerkészítmény formájában, melyhez gyógyszerészeti hordozóanyaggal, kötőanyaggal és hígítóanyaggal keverjük.

Az ilyen gyógyszerkészítményekre példaként említhetők az orális készítmények, így por, granulátum, tabletták és kapszula, injekciók, infúziós készítmények, külső preparátumok (például nazális preparátum vagy transzdermális preparátum) és szuppozitóriumok (például rektális szuppozitórium vagy vaginális szuppozitórium).

Ezeket a készítményeket a gyógyszerészetben általánosan alkalmazott módszerekkel állítjuk elő.

Injekciós készítmény előállításához például a találmány szerinti vegyületből vizes injekciót állítunk elő diszpergálószer (példul Tween 80 /Atlas Powder Company, USA/, HCO 60 /Nikko Chemicals Co., Ltd./, polietilén-glikol, karboximetilcellulóz vagy nátrium-alginát), tartósítószer (például metil-parabén, propil-parabén vagy benzilalkohol), izotónizálószer (például nátrium-klorid, mannitol, szorbitol vagy glükóz) és más adalékanyag alkalmazásával, vagy olajos injekciót állítunk elő oldatban, szuszpenzióban vagy emulzióban vegetabilis olaj, így olívaolaj, szezámolaj, gyapotmagolaj vagy kukoricaolaj, illetve propilén-glikol alkalmazásával.

Az orális készítményeket a szokásos módon állítjuk elő, melynek során a találmány szerinti vegyület

mellett alkalmazható kötőanyag (például laktóz, szacharóz vagy keményítő), szétesést elősegítő szer (például keményítő vagy kalciumkarbonát), kötőanyag (például keményítő, gumiarábikum, karboximetilcellulóz, polivinilpirrolidon vagy hidroxipropilcellulóz), csúsztatószer (például talkum, magnéziumsztearát vagy polietilén-glikol-6000) és más adalékanyag, és kívánt esetben a készítményt bevonattal látjuk el az íz elfedésére, bélben történő oldódás vagy késleltetett hatóanyagleadás biztosítása érdekében. Bevonóanyagként alkalmazható például hidroxipropilmetilcellulóz, etilcellulóz, hidroximetilcellulóz, hidroxipropilcellulóz, polioxietilén-glikol, Tween 80, Prulonic F68, cellulózacetát-ftalát, hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát, hidroximetilcellulóz-acetát-szukcinát, Eudragit (Rohm Company, Németország: metakrilsav/akrilsav kopolimer), valamint színezék, így vasoxid vagy titá-niumdioxid. Bélben oldódó készítmény kialakításához egy köztes fázist alakítunk ki a bélben oldódó fázis és a hatóanyagot tartalmazó fázis közé a két fázis elvá-lasztása céljából, amit a szokásos módon állítunk elő.

Külső preparátum előállításához a találmány sze-rinti hatóanyagot szilárd, félig szilárd vagy folyékony készítmény formájában szereljük ki a szokásos mó-don. Szilárd készítmény előállításához például a ta-lálmány szerinti hatóanyagot porítjuk önmagában vagy keverék formájában, melynek előállításához alkalmaz-ható kötőanyag (például glikol, mannitol, keményítő vagy mikrokristályos cellulóz), vastagítószer (például

természetes gumi, cellulóz-származék vagy akrilsav polimer) és más adalékanyag. Folyékony készítmény előállításához a találmány szerinti vegyületből olajos vagy vizes szuszpenziót állítunk elő az injekció előállításánál ismertetett módon. Félig szilárd készítmény előállításához vizes vagy olajos gélt vagy kenőcsöt állítunk elő. Ezek a készítmények további adalékanyagként tartalmazhatnak pH szabályzót (például karbonsavat, foszforsavat, citromsavat, sósavat vagy nátriumhidroxidot), tartósítószert (például para-oxibenzoesavésztert, klórbutanolt vagy benzalkóniumkloridot) és más adalékanyagot.

Szuppozitórium előállításához a találmány szerinti hatóanyagot olajos vagy vizes szilárd, félig szilárd vagy folyékony készítmény formájában szereljük ki a szokásos módon. A szokásos olajos alap előállításához használhatók hosszú szénláncú zsírsavak gliceridjei, így kakaóvaj, valamint uitepsol (Dynamite Nobel Company, Németország), közepes hosszúságú zsírsavak gliceridjei (például MIGLYOL, Dynamite Nobel Company, Németország) és vegetábilis olajok, így szezámolaj, szójababolaj vagy gyapotmag olaj. Vizes alap előállításához alkalmazható például polietilén-glikol és propilénglikol. A vizes gélek előállításához alkalmazható például természetes gumi, cellulóz-származék, vinil polimer és akrilsav polimer.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

Az ^1H -NMR spektrumot belső standardként tetrametilszilán alkalmazásával vesszük fel Varian GEMINI 200 spektrométerrel (200 MHz), JEOL LAMBDA 300 spektrométerrel (300 MHz) vagy Bruker AM500 spektrométerrel (500 MHz). A δ értékeket ppm mértékegységben adjuk meg. Ellenkező értelmű megjelölés hiányában a kitermelésadat mól/mól%.

Az alkalmazott rövidítések értelmezése:

s: szinglett
 d: dublett
 t: triplett
 dt: kettős triplett
 m: multipliett
 br: széles
 TFA: trifluorecetsav
 THF: tetrahidrofurán
 Me: metilcsoport
 Et: etilcsoport.

A szobahőmérséklet szigorú korlátozás nélkül mintegy 15-25 °C közötti hőmérsékletet jelent.

1. referenciapélda

Etil-2-amino-4-metil-5-(4-nitrofenil)-tiofén-3-karboxilát ((R-1) képlet)

35,0 g (195 mmól) 4-nitrofenilaceton, 23,8 g (195 mmól) etilcianoacetát, 3,1 g (40 mmól) ammóniumacetát és 9,1 ml (159 mmól) ecetsav elegyét 24 órán keresztül refluxáljuk, és a termelődő vizet Dean-Stark feltétlenül eltávolítjuk. Lehűlés után a reakcióelegyet

csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot diklórmétán és vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A szerves fázist vizes nátriumklorid oldattal mossuk, és magnéziumsulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva egy olajat kapunk. A kapott olajat etanolban oldjuk, majd 5,0 g (160 mmól) ként és 16,0 ml (160 mmól) dietilamint adunk hozzá, és 2 órán keresztül 60-70 °C hőmérsékleten kevertetjük. Lehűlés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot diklórmétán és vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A szerves extraktumot vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva nyersterméket kapunk, amit éter/hexán elegyből átkristályosítunk. Így 22,2 g (52 %) cím szerinti vegyületet kapunk vörös lemezkék formájában.

Olvadáspont: 168-170 °C (éter/hexán elegyből átkristályosítva).

Elemanalízis a $C_{14}H_{14}N_2O_4S$ összegképletre:

számolt:	C 54,89 %	H 4,61 %	N 9,14 %
talált:	C 54,83 %	H 4,90 %	N 9,09 %.

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,40 (3H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,27 (2H, br), 7,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8,7 Hz).

IR (KBr): 3446, 3324, 1667, 1580, 1545, 1506, 1491, 1475, 1410, 1332 cm^{-1} .

2. referenciapélda

5-Metil-6-(4-nitrofenil)-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin- 2,4(1H,3H)-dion ((R-2) képlet)

5,00 g (16,32 mmól) 1. referenciapélda szerinti vegyület 30 ml piridinben felvett oldatához 2,66 ml (24,48 mmól) fenilizocianátot adagolunk. A reakcióelegyet 6 órán keresztül 45 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot 6 ml etanolban oldjuk. Az oldathoz 7,86 g (40,80 mmól) 28 % nátriummetoxidot adagolunk, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 25 ml (50 mmól) 2n sósavat adunk hozzá, és az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szűrjük, víz/etanol eleggyel mossuk, vákuumban szárítjuk, és etanolból átkristályosítjuk. Így 6,09 g (98 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga por formájában.

Olvadáspont: >300 °C.

Elemanalízis a $C_{19}H_{13}N_3O_4S \times 0,3 H_2O$ összegképletre:

számolt: C 59,30 % H 3,56 % N 10,92 %

talált: C 59,56 % H 3,52 % N 10,93 %.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,50 (3H, s), 7,31-7,46 (5H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 12,50 (1H, s).

IR (KBr): 1715, 1657, 1593, 1510 cm^{-1} .

3. referenciapélda

1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-6-(4-nitrofenil)-3-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((R-3) képlet)

52,54 g (0,131 mmól) 2. referenciapélda szerinti vegyület 1,0 l N,N-dimetilformamidban felvett oldatához 19,00 g (0,138 mól) káliumkarbonátot, 22,90 g (0,131 mól) káliumjodidot és 22,40 g (0,138 mól) 2,6-difluorbenzilkloridot adagolunk, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot kloroform és vizes nátriumklorid oldat között megosztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Így 61,50 g (93 %) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga kristályok formájában.

Olvadáspont: 280-282 °C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{17}N_3O_4SF_2$ összegképletre:

számolt:	C 61,78 %	H 3,39 %	N 8,31 %
talált:	C 61,67 %	H 3,46 %	N 8,21 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,57 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42-7,58 (8H, m), 8,29 (2H, d, J = 8,8 Hz).

IR (KBr): 1719, 1669, 1524, 1473 cm^{-1} .

4. referenciapélda

5-Brómmetil-1-(2,6-difluorbenzil)-6-(4-nitrofenil)-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((R-4) képlet)

30,34 g (0,060 mól) 3. referenciapélda szerinti vegyület, 12,81 g (0,072 mól) N-brómszukcinimid, 1,15 g (0,007 mól) α,α' -azobiszizobutironitril és 450 ml klórbenzol keverékét 3 órán keresztül 85 °C hőmérsékleten kevertetjük. Lehűlés után a reakcióelegyet vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot etilacetátból kristályosítva 80,21 g (100 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga tűk formájában.

Olvadáspont: 228-229 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4,77 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,96 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,29-7,58 (6H, m), 7,79 (2H, d), J = 8,5 Hz), 8,35 (2H, d, J = 8,5 Hz).

IR (KBr): 1721, 1680, 1524, 1473, 1348 cm^{-1} .

FAB-tömeg m/z 584 (MH) $^+$.

5. referenciapélda

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-(4-nitrofenil)-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((R-5) képlet)

80,00 g (0,119 mól) 4. referenciapélda szerinti vegyület 600 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához 27,00 ml (0,155 mól) etildiizopropilamint és 18,45 ml (0,143 mól) benzilmetilamint adunk jeges hűtés

közben. Az elegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd bepároljuk, és a maradékot etilacetát és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. A kapott 74,90 g (100 %) sárga olajat etilacetátból átkristályosítva cím szerinti vegyületet kapunk sárga tűk formájában.

Olvadáspont: 173-174 °C.

Elemanalízis a $C_{34}H_{26}N_4O_4SF_2 \times 0,5 H_2O$ összegképletre:

számolt:	C 64,45 %	H 4,29 %	N 8,84 %
talált:	C 64,50 %	H 4,24 %	N 8,82 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)[szabad amin]: δ = 1,31 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,96 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,95 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,18-7,55 (11H, m), 8,02 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,26 (2H, d, J = 9,0 Hz).

IR(KBr)[hidroklorid]: 1719, 1678, 1597, 1520 cm^{-1} .

6. referenciapélda

6-(4-Aminofenil)-5-(N-benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((R-6) képlet

3,00 g (4,80 mmól) 5. referenciapélda szerinti vegyület 30 ml hangyasavban felvett oldatához 14,4 ml (14,4 mmól) 1 mól/l koncentrációjú, éterben felvett hidrogénklorid oldatot, és 300 mg 10 tömeg% palládi-

um/szén katalizátort adagolunk jeges hűtés közben, majd légköri nyomáson és szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertetés közben hidrogénezzük. Ezután a reakcióelegyet celit rétegen szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot diklórmétán és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A vizes fázist diklórmétánnal extraháljuk, és a szerves extraktumokat egyesítjük, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Így 2,41 g (84 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 205-207 °C.

Elemanalízis a $C_{34}H_{28}N_4O_2SF_2 \times 0,1AcOEt \times 1,2H_2O$ összegképletre:

számolt:	C 66,09 %	H 5,03 %	N 8,96 %
talált:	C 66,93 %	H 4,94 %	N 8,67 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,05 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,83 (2H, br), 3,88 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,21-7,31 (8H, m), 7,41-7,53 (5H, m).

IR (KBr): 1715, 1657, 1628, 1537 cm^{-1} .

7. referenciapélda

5-Klórmetil-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((R-7) képlet)

2,00 g (3,00 mmól) 1. példa szerinti vegyület (lásd később) 90 ml tetrahidrofuránban felvett oldatához

0,42 ml (3,89 mmól) 1-klóretil-klórformiátot adagolunk -78°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 2 órán keresztül kevertetjük. Ezután kloroform és vizes nátriumklorid oldat között megosztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Így 1,68 g (96 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában.

Olvadáspont: $217-219^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,83$ (3H, s), 4,84 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,94 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,15 (1H, s), 7,28-7,65 (11H, m).

IR(KBr): 1717, 1671, 1628, 1541, 1508, 1473 cm^{-1} .

FAB-tömeg m/z 583 (MH) $^{+}$.

8. referenciapélda

A 6. referenciapélda szerinti vegyületből kiindulva állíthatók elő a 8-1. – 8-3. referenciapélda szerinti vegyületek az 1. és 2. példában leírt módon (lásd később).

8-1. referenciapélda ((R-8-1) képlet):

Kitermelés: 64 %

Olvadáspont: $190-194^{\circ}\text{C}$.

8-2. referenciapélda ((R-8-2) képlet):

Kitermelés: 91 %

Olvadáspont: $210-215^{\circ}\text{C}$.

8-3. referenciapélda ((R-8-3) képlet):

Kitermelés: 82 %

Olvadáspont: 254-257 °C.

9. referenciapélda

Etil-2-etoxikarbonilamino-4-metil-5-(4-nitrofenil)-
tiofén-3-karboxilát ((R-9) képlet)

500 mg (1,63 mmól) 1. referenciapélda szerinti vegyület 9 ml toluolban felvett oldatához 0,19 ml (1,96 mmól) etilklórformiátot adagolunk, és az elegyet 5 órán keresztül refluxáljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Így 90 mg (79 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga por formájában.

Olvadáspont: 130-131 °C (etilacetát/hexán elegyből átkristályosítva).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,42 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,59 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,27 (2H, d, J = 9,0 Hz), 10,66 (1H, s).

IR (KBr): 1740, 1665, 1597, 1557, 1533, 1516, 1352, 1257 cm^{-1} .

10. referenciapélda

Etil-2-[N-(2,6-difluorbenzil)-N-etoxikarbonilamino]-
4-metil-5-(4-nitrofenil)-tiofén-3-karboxilát ((R-10)
képlet)

490 mg (1,30 mól) 9. referenciapélda szerinti vegyület 20 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához

196 mg (1,42 mól) káliumkarbonátot, 236 mg (1,42 mól) káliumjodidot és 232 mg (1,42 mmól) 2,6-difluorbenzilkloridot adagolunk, és a reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután bepároljuk, és a maradékot kloroform és vizes nátriumklorid oldat között megosztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és a kapott amorf port metanolból átkristályosítjuk. Így 520 mg (79 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga porszerű kristályok formájában.

Olvadáspont: 91-92 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,15-1,35 (6H, m), 2,40 (3H, s), 4,15-4,29 (4H, m), 4,97 (2H, s), 6,86 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,25-7,32 (1H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (2H, d).

IR(KBr): 1717, 1597, 1524, 1475, 1392, 1348 cm⁻¹.

11. referenciapélda

Etil-4-brómmetil-2-[N-(2,6-difluorbenzil)-N-etoxikarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)-tiofén-3-karboxilát ((R-11) képlet)

20 g (39,64 mól) 10. referenciapélda szerinti vegyület, 7,76 g (43,60 mól) N-brómszukcinimid, 0,72 g (4,36 mól) α,α'-azobiszizobutironitril és 300 ml széntetraklorid elegyét 2 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kevertetjük. Lehűlés után a reakcióelegyet vizes

nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 23 g (100 %) cím szerinti vegyületet kapunk amorf por formájában.

Olvadáspont: 105-108 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,15-1,39 (6H, m), 4,09-4,39 (4H, m), 4,71 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,86 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,22-7,32 (1H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,32 (2H, d, J = 8,0 Hz).

IR(KBr): 1725, 1628, 1522, 1475, 1379, 1348 cm^{-1} .

FAB-tömeg m/z 582 (MH^+).

12. referenciapélda

Etil-4-(N-benzil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorbenzil)-N-etoxikarbonilamino]-5-(4-nitrofenil)-tiofén-3-karboxilát ((R-12) képlet)

2,0 g (3,43 mmól) 11. referenciapélda szerinti vegyület 20 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához 0,90 ml (5,15 mmól) etildiizopropilamint és 0,53 ml (4,11 mmól) benzilmetilamint adagolunk jeges hűtés közben, és az elegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután bepároljuk, és a maradékot etilacetát és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen

kromatografálva 2,1 g (48 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,18-1,44 (6H, m), 1,95 (3H, s), 3,27 (2H, s), 3,70 (2H, s), 4,20-4,32 (4H, M), 5,03 (2H, s), 6,80 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,10-7,27 (6H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8,0 Hz).

IR (KBr): 1719, 1628, 1597, 1522, 1473, 1402, 1377, 1348 cm^{-1} .

13. referenciapélda

Etil-5-(4-aminofenil)-4-(N-benzil-N-metilamino-metil)-2-[N-(2,6-difluorbenzil)-N-etoxikarbonil-amino]-tiofén-3-karboxilát ((R-13) képlet)

10,0 g (16,03 mmól) 12. referenciapélda szerinti vegyület 100 ml hangyasavban felvett oldatához 48 ml (48 mmól) 1 mól/l koncentrációjú, éterben felvett hidrogénklorid oldatot és 1000 mg 10 tömeg% palládium/szén katalizátort adunk jeges hűtés közben, és az elegyet légköri nyomáson és szobahőmérsékleten 5 órán keresztül hidrogénezzük. A reakcióelegyet ezután celit rétegen szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot diklórmétán és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk, és a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen kromatogra-

fálva 7,9 g (83 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér amorf por formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,15-1,31 (6H, m), 1,90 (3H, s), 3,21 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,79 (2H, s), 4,09, 4,24 (4H, m), 5,01 (2H, s), 6,67-6,80 (4H, m), 7,12-7,26 (8H, m).

IR (KBr): 1717, 1628, 1493, 1406, 1379 cm^{-1} .

14. referenciapélda

Etil-4-(N-benzil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorbenzil)-N-etoxikarbonilamino]-5-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-tiofén-3-karboxilát ((R-14) képlet)

0,9 g (1,52 mmól) 13. referenciapélda szerinti vegyület 20 ml diklórmétánban felvett oldatához 0,43 ml (3,09 mmól) trietilamint adunk jeges hűtés közben. A kapott oldathoz 0,492 g (3,03 mmól) N,N'-karbonildiimidazolt adagolunk jeges hűtés közben, és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakcióelegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd ismét jégen lehűtjük, és 1,27 g (15,2 mmól) O-metilhidroxilamin-hidrokloridot, 2,2 ml (15,8 mmól) trietilamint és 5 ml diklórmétánt adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 3 órán keresztül kevertetjük. Ezután kloroform és vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot

szilikagélen kromatografálva 0,93 g (92 %) cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga amorf por formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (3H, br s), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,91 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,67 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,17 (2H, br s), 4,21 (2H, d, J = 7,1 Hz), 5,02 (2H, s), 6,78 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,12-7,32 (6H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1H, s).

IR (KBr): 3300, 2982, 1719, 1628, 1591, 1528, 1473, 1408 cm^{-1} .

15. referenciapélda

4-(N-Benzil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorbenzil)-N-etoxikarbonilamino]-5-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-tiofén-3-karbonsav ((R-15) képlet)

0,1 g (0,15 mmól) 14. referenciapélda szerinti vegyület 2,5 ml etanolban felvett oldatához 0,37 ml (0,74 mmól) 2n vizes nátriumhidroxid oldatot adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten és további 18 órán keresztül 55 °C hőmérsékleten kevertetjük. Lehűlés után 2n sósavval semlegesítjük, és etilacetát és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 0,078

g (81 %) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen amorf por formájában.

Elemanalízis a $C_{32}H_{32}N_4O_6SF_2$ összegképletre:

számolt:	C 60,18 %	H 5,05 %	N 8,77 %
talált:	C 60,00 %	H 5,18 %	N 8,83 %.

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,0-1,35 (3H, br s), 2,16 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,88 (2H, s), 4,10-4,30 (2H, br s), 6,77 (2H, t), 6,70-6,85 (1H, br s), 7,15-7,35 (8H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,65 (1H, br s), 7,90-8,00 (1H, br s).

16. referenciapélda

4-(N-Benzil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluor-benzil)-N-etoxikarbonilamino]-3-(4-metoximetoxifenilaminokarbonil)-5-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-tiofén ((R-16) képlet)

0,80 g (1,23 mmól) 15. referenciapélda szerinti vegyület, 0,88 ml (6,31 mmól) trietilamin és 0,96 g (6,27 mmól) 4-metoximetoxianilin 25 ml diklórmétánban felvett oldatához 0,72 g (1,38 mmól) benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofoszfónium-hexafluorfoszfátot (PyBOP) adagolunk jeges hűtés közben. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 14 órán keresztül kevertetjük. A reakcióelegyet ezután kloroform és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltá-

volítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 0,82 g (93 %) cím szerinti vegyületet kapunk halvány sárga amorf por formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,21 (3H, br s), 2,07 (3H, br s), 3,20 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,24 (2H, br s), 5,07 (2H, br s), 5,13 (2H, s), 6,75 (2H, t, J = 7,9 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12-7,18 (3H, m), 7,23-7,25 (4H, m), 7,43 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s).

IR (KBr): 3288, 2940, 1717, 1672, 1628, 1598, 1564, 1528, 1510, 1473 cm^{-1} .

17. referenciapélda

Etil-2-[N-(2,6-difluorbenzil)-N-etoxikarbonilamino]-4-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]-5-(4-nitro-fenil)-tiofén-3-karboxilát ((R-17) képlet)

12,82 g (22,0 mmól) 11. referenciapélda szerinti vegyület, 7,7 ml (44,2 mmól) etildiizopropilamin és 3,5 ml (32,6 mmól) N-(2-metoxietil)-metilamin 120 ml etil-acetátban felvett elegyét 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután etil-acetát és telített nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk, és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 10,27 g (79 %) cím szerinti vegyületet kapunk barna olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) [szabad amin]: δ = 1,16-1,38 (6H, m), 2,08 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,28 (3H, s), 3,36 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,63 (2H, s), 4,09-4,32 (4H, m), 5,01 (2H, s), 6,86 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,21-7,32 (1H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8,7 Hz).

IR(KBr): 2984, 1725, 1628, 1597, 1520, 1473 cm^{-1} .

FAB-tömeg m/z 592 (MH) $^+$.

18. referenciapélda

1-(2,6-Difluorbenzil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metil-aminometil]-3-(3,4-metiléndioxifenil)-6-(4-nitrofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((R-18) képlet)

3,30 g (24,3 mmól) 3,4-metiléndioxianilin 80 ml toluolban felvett oldatához 22,2 ml (22,0 mmól) 1,01 mól/l koncentrációjú, hexánban felvett dimetilalumíniumklorid oldatot adagolunk jeges hűtés közben. Az elegyet egy órán keresztül jeges hűtés mellett kevertetjük, majd 2,20 g (3,70 mmól) 17. referenciapélda szerinti vegyület 30 ml toluolban felvett oldatával elegyítjük, és 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután jeges vízre öntjük, és etilacetát és telített nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva nyersterméket

kapunk, amit etilacetát/hexán elegyből átkristályosítunk. Így 0,60 g (68 %) cím szerinti vegyületet kapunk barna kristályok formájában.

Olvadáspont: 190-192 °C.

Elemanalízis a $C_{31}H_{26}N_4O_7SF_2$ összegképletre:

számolt: C 58,49 % H 4,12 % N 8,80 %

talált: C 58,50 % H 3,91 % N 8,61 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) [szabad amin]: δ = 2,21 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,31 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,87 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,03 (2H, s), 6,73-6,76 (2H, m), 6,90-6,97 (3H, m), 7,28-7,38 (1H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,7 Hz).

IR (KBr): 2894, 1719, 1671, 1628, 1597, 1547, 1520, 1487, 1462, 1348, 1243 cm^{-1} .

19. referenciapélda

6-(4-Aminofenil)-1-(2,6-difluorbenzil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]-3-(3,4-metiléndioxifenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((R-19) képlet)

1,56 g (2,50 mmól) 18. referenciapélda szerinti vegyület 30 ml hangyasavban felvett oldatához 7,4 ml (7,4 mmól) 1 mól/l koncentrációjú, éterben felvett hidrogénklorid oldatot és 200 mg 10 tömeg% palládium/szén katalizátort adunk jeges hűtés közben, és légköri nyomáson és szobahőmérsékleten 2 órán keresztül hidrogénezzük állandó kevertetés mellett. A reakcióelegyet ezután celit rétegen szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot

kloroform és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és a kapott nyersterméket etilacetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 1,46 g (96 %) cím szerinti vegyületet kapunk barna kristályok formájában.

Olvadáspont: 200-202 °C.

Elemanalízis a $C_{31}H_{28}N_4O_5SF_2 \times 1,0 H_2O$ összegképletre:

számolt: C 59,61 % H 4,84 % N 8,97 %

talált: C 59,27 % H 4,53 % N 8,48 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) [szabad amin]: δ = 2,13 (3H, s), 2,63 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,26 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,80 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,01 (2H, s), 6,68-6,76 (4H, m), 6,89-6,93 (3H, m), 7,24-7,39 (3H, m).

IR (KBr): 2926, 1715, 1667, 1628, 1533, 1506, 1464 cm^{-1} .

20. referenciapélda

5-Klórmetil-1-(2,6-difluorbenzil)-3-(3,4-etiléndioxi-fenil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((R-20) képlet)

A 8. példa szerinti vegyületből (lásd később) kiindulva a 7. referenciapéldában leírt módon állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 63 %

Olvadáspont: 204-209 °C.

1. példa

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((1) képlet)

5,0 g (8,41 mmól) 6. referenciapélda szerinti vegyület 120 ml diklórmétánban felvett oldatához 2,34 ml (16,82 mmól) trietilamint adagolunk jeges hűtés és kevertetés közben. A reakcióelegyhez ezután 2,73 g (16,82 mmól) N,N'-karbonildiimidazolt adagolunk jeges hűtés közben. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 42 órán keresztül kevertetjük. Ezután ismét jégen lehűtjük, és 7,02 g (84,08 mmól) O-metilhidroxilamin-hidrokloridot és 11,7 ml (84,08 mmól) trietilamint adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 3 órán keresztül kevertetjük. Ezután kloroform és telített nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és a kapott halványsárga szilárd anyagot kloroform/éter elegyből átkristályosítjuk. Így 4,52 g (80 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 204-205 °C.

Elemanalízis a $C_{36}H_{31}N_5O_4SF_2$ összegképletre:

számolt: C 64,75 % H 4,68 % N 10,49 %
talált: C 64,61 % H 4,67 % N 10,31 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,05 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,16-7,31 (9H, m), 7,42-7,57 (5H, m), 7,63 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,8 Hz).

IR (KBr): 3338, 3064, 1717, 1669, 1628, 1591, 1531, 1470 cm^{-1} .

2. példa

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-dion-hidroklorid ((2) képlet)

38,34 g (57,42 mmól) 1. példa szerinti vegyület 800 ml diklórmétánban felvett oldatához 100 ml 1 mól/l koncentrációjú, dietiléterben felvett hidrogénklorid oldatot adagolunk jeges hűtés közben, majd a reakcióelegyet 10 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot metanol/éter elegyből átkristályosítjuk. Így 40,0 g (99 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában.

Olvadáspont: 182-185 °C.

Elemanalízis a $C_{36}H_{31}N_5O_4SF_2 \times HCl \times 0,5 H_2O$ összegképletre:

számolt: C 60,63 % H 4,66 % N 9,82 %
talált: C 60,45 % H 4,68 % N 9,62 %.

IR (KBr): 3440, 3042, 1713, 1665, 1628, 1593, 1539, 1473 cm^{-1} .

FAB-tömeg m/z 668 (MH)⁺.

3. példa

A 6. referenciapélda szerinti vegyületből kiindulva az 1. és 2. példában leírt módon állíthatók elő a (3-1) – (3-9) képletű vegyületek.

(3-1) képletű vegyület:

Kitermelés: 91 %

Olvadáspont: 175-180 °C (hidroklorid).

(3-2) képletű vegyület:

Kitermelés: 81 %

Olvadáspont: 179-182 °C (hidroklorid).

(3-3) képletű vegyület:

Kitermelés: 80 %

Olvadáspont: 172-177 °C (hidroklorid).

(3-4) képletű vegyület:

Kitermelés: 99 %

Olvadáspont: 193-197 °C (hidroklorid).

(3-5) képletű vegyület:

Kitermelés: 91 %

Olvadáspont: 201-204 °C (hidroklorid).

(3-6) képletű vegyület:

Kitermelés: 89 %

Olvadáspont: 210-215 °C (hidroklorid).

(3-7) képletű vegyület:

Kitermelés: 89 %

Olvadáspont: 199-200 °C (szabad amin).

(3-8) képletű vegyület:

Kitermelés: 93 %

Olvadáspont: 195-198 °C (hidroklorid).

(3-9) képletű vegyület:

Kitermelés: 95 %

Olvadáspont: 165-170 °C (hidroklorid).

4. példa

A 7. referenciapélda szerinti vegyületből az 5. referenciapéldában leírt módon állíthatók elő (4-1) – (4-5) képletű vegyületek.

(4-1) képletű vegyület:

Kitermelés: 80 %

Olvadáspont: 177-180 °C (hidroklorid).

(4-2) képletű vegyület:

Kitermelés: 77 %

Olvadáspont: 205-210 °C (hidroklorid).

(4-3) képletű vegyület:

Kitermelés: 77 %

Olvadáspont: 182-185 °C (hidroklorid)

(4-4) képletű vegyület:

Kitermelés: 14 %

Olvadáspont: 270 °C (bomlik) (hidroklorid).

(4-5) képletű vegyület:

Kitermelés: 26 %

Olvadáspont: 260 °C (bomlik) (szabad amin).

5. példa

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-hidroxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((5) képlet)

2,0 g (3,36 mmól) 6. referenciapélda szerinti vegyület 40 ml diklórmétánban felvett oldatához 0,94 ml (6,73 mmól) trietilamint adunk jeges hűtés és kevertetés közben. Ezután 1,09 g (6,73 mmól) N,N'-karbonildiimidazolt adagolunk hozzá jeges hűtés közben. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 24 órán keresztül kevertetjük. Ezután ismét jégen lehűtjük, és 3,11 g (16,98 mmól) O-(2,4-dimetoxibenzil)-hidroxilamint adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 19 órán keresztül kevertetjük. Ezután kloroform és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 50 ml diklórmétánban oldjuk, 5 ml trifluorecetsavat adunk hozzá, és 20 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután kloroform és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát között megosztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és a kapott fehér amorf port kloro-

form/éter elegyből átkristályosítjuk. Így 2,2 g (100 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 164-165 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,05 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,92 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,65 (1H, br), 6,90 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,28-7,65 (15H, m), 8,04 (1H, s), 9,73 (1H, br).

IR (KBr): 3326, 2856, 1715, 1665, 1628, 1591, 1531, 1468 cm⁻¹.

FAB-tömeg m/z 654 (MH)⁺.

6. példa

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-(3-hidroxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-dion-hidroklorid ((6) képlet)

60 mg (0,094 mmól) 5. példa szerinti vegyület 5 ml diklórmetánban felvett oldatához 0,2 ml 1 mól/l koncentrációjú, dietiléterben felvett hidrogénkloridot adagolunk jeges hűtés közben, majd 10 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot metanol/éter elegyből átkristályosítjuk. Így 72 mg (100 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában.

Olvadáspont: 180-186 °C.

Elemanalízis a C₃₅H₂₉N₅O₄SF₂ x 0,1 HCl x 1,0 H₂O összegképletre:

számolt: C 59,36 % H 4,55 % N 9,89 %

talált: C 59,37 % H 4,60 % N 9,87 %.

IR (KBr): 3388, 3066, 1713, 1663, 1628, 1593, 1537, 1473 cm^{-1} .

7. példa

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-[3-(2-hidroxietyl)-ureido]-fenil]-3-feniltieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((7) képlet)

900 mg (1,24 mmól) (3-7) képletű vegyület 20 ml THF oldószerben felvett oldatához 7 ml 5n vizes káliumhidroxid oldatot adagolunk jeges hűtés közben, majd 1 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután etilacetát és telített nátriumklorid oldat között megosztjuk, és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és a kapott fehér amorf port kloroform/metanol/éter elegyből átkristályosítjuk. Így 850 mg (88 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 220-222 °C.

Elemanalízis a $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{SF}_2$ összegképletre:

számolt: C 65,18 % H 4,88 % N 10,27 %

talált: C 65,08 % H 5,01 % N 10,29 %

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,93 (3H, s), 3,17 (2H, q, J = 4,8 Hz), 3,45-3,47 (4H, m), 3,81 (2H, s), 4,76 (1H, t, J = 5,1 Hz), 5,28 (2H, s), 6,28 (1H, t, J

= 5,4 Hz), 7,12-7,28 (9H, m), 7,44-7,58 (8H, m), 8,79 (1H, s).

IR (KBr): 3530, 3364, 3066, 2958, 2884, 1715, 1667, 1595, 1531, 1470 cm^{-1} .

FAB-tömeg m/z 682 (MH)⁺.

8. példa

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-3-(3,4-etiléndioxifenil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((8) képlet)

3,90 g (25,8 mmól) 3,4-etiléndioxianilin 100 ml diklórmétánban felvett oldatához 25,5 ml (25,8 mmól) 1,01 mól/l koncentrációjú, hexánban felvett dimetil-alumíniumklorid oldatot adagolunk jeges hűtés közben. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egy órán keresztül kevertetjük. Ezután 3,44 g (5,16 mmól) 14. referenciapélda szerinti vegyület 60 ml diklórmétánban felvett oldatával elegyítjük, és egy napon keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután kloroform és telített vizes nátriumklorid oldat között megosztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátriumklorid oldaton mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 3,2 g (85 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér amorf por formájában.

Olvadáspont: 185-187 °C.

Elemanalízis a $C_{38}H_{34}N_5O_6SF_2Cl \cdot x H_2O$ összegképletre:

számolt: C 58,50 % H 4,65 % N 8,98 %

talált: C 58,73 % H 4,48 % N 9,07 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,05 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,29 (4H, s), 5,35 (2H, s), 6,75-7,01 (5H, m), 7,12-7,33 (7H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,0 Hz).

IR (KBr): 1717, 1702, 1686, 1657, 1636, 1626, 1560, 1543, 1522, 1510, 1475 cm^{-1} .

9. példa

A 14. referenciapélda szerinti vegyületből kiindulva a 8. példában leírt módon állíthatók elő a (9-1) és (9-2) képletű vegyületek.

(9-1) képletű vegyület:

Kitermelés: 60 %

Olvadáspont: 148-151 °C (szabad amin).

(9-2) képletű vegyület:

Kitermelés: 54 %

Olvadáspont: 169-170 °C (hidroklorid).

10. példa

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-3-[4-(metoximetoxi)-fenil]-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion

((10) képlet)

0,84 g (1,09 mmól) 16. referenciapélda szerinti vegyület 50 ml vízmentes metanolban felvett oldatához 2,10 g (10,4 mmól) nátriummetoxid 20 ml vízmentes metanolban felvett oldatát adagoljuk jeges hűtés közben. A reakcióelegyet ezután 2,5 órán keresztül kevertetjük, melynek során hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután 10,9 ml (10,9 mmól) 1n sósavval semlegesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kloroform és telített vizes nátriumklorid oldat között megosztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot etilacetát/izopropiléter elegyből átkristályosítva 0,632 g (80 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 189-191 °C.

Elemanalízis a $C_{38}H_{35}N_5O_6SF_2$ összegképletre:

számolt: C 62,71 % H 4,85 % N 9,62 %

talált: C 62,56 % H 4,69 % N 9,33 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,05 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,21 (2H, s), 5,36 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,14-7,35 (11H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz).

IR (KBr): 3380, 2940, 2830, 1717, 1703, 1669, 1628, 1589, 1524, 1464 cm^{-1} .

11. példa**5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-3-(4-hidroxifenil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((11) képlet)**

0,35 g (0,48 mmól) 10. példa szerinti vegyület 10 ml acetonban felvett oldatához 1,0 ml (6,0 mmól) 6n sósavat adunk. A reakcióelegyet 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 3 ml (6,0 mmól) 2n vizes nátriumhidroxid oldattal semlegesítjük jeges hűtés közben. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot kloroform és telített vizes nátriumklorid oldat között megosztjuk, és a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és a kapott szintelen amorf port (0,18 g, 55 %) kloroform/metanol elegyből átkristályosítjuk. Így 0,067 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 178-182 °C.

Elemanalízis a $C_{36}H_{31}N_5O_5SF_2 \times 0,4 H_2O$ összegképletre:

számolt:	C 62,58 %	H 4,64 %	N 10,14 %
talált:	C 62,78 %	H 4,57 %	N 9,86 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,04 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,89-6,98 (4H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,31 (6H,

m), 7,57 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,87 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,88 (1H, s).

IR (KBr): 3446, 1717, 1663, 1630, 1601, 1534, 1520, 1473 cm^{-1} .

12. példa

5-(N-Benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorbenzil)-6-[4-[(3-metoxi-3-metoxikarbonil)-ureido]-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((12) képlet)

0,334 g (0,5 mmól) 1. példa szerinti vegyület 10 ml tetrahidrofuránban felvett oldatához 0,08 ml (0,6 mmól) trietilamint és 0,0425 ml (0,55 mmól) metilklórformiátot adagolunk jeges hűtés közben, és a reakcióelegyet egy órán keresztül jeges hűtés mellett, majd egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 0,08 ml (0,6 mmól) trietilamint és 0,0425 ml (0,55 mmól) etilklórformiátot adunk hozzá, és 2 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten, majd 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyhez ezután vizes nátriumklorid oldatot adunk, és etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, és a nyersterméket etilacetát/dietiléter elegyből átkristályosítjuk. Így 0,204 g (56 %) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 150-152 °C.

Elemanalízis a $C_{38}H_{33}N_5O_6SF_2$ összegképletre:

számolt: C 62,89 % H 4,58 % N 9,65 %

talált: C 62,68 % H 4,69 % N 9,44 %.

^1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,06 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,98 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,15-7,60 (11H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 10,06 (1H, s).

IR (KBr): 1746, 1713, 1663, 1537, 1460, 1339, 1200, 1034, 737 cm^{-1} .

13. példa

1-(2,6-Difluorbenzil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-feniltieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion ((13) képlet)

0,86 g (1,48 mmól) 7. referenciapélda szerinti vegyület 15 ml N,N-dimetilformamidban felvett oldatához 0,34 ml (1,92 mmól) etildiizopropilamint, 245 mg (1,48 mmól) káliumjodidot és 0,19 ml (1,78 mmól) N-(2-metoxietil)-metilamint adagolunk, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk, és a maradékot etilacetát és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat között megosztjuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva 840 mg (89 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspon: 161-163 °C.

Elemanalízis a $C_{32}H_{31}N_5O_5SF_2 \times 0,5 H_2O$ összegképletre:

számolt: C 59,62 % H 5,00 % N 10,86 %

talált: C 59,73 % H 4,99 % N 10,85 %.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) [szabad amin]: δ = 2,14 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,27 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,83 (5H, s), 5,37 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,12-7,63 (12H, m).

IR (KBr): 1709, 1663, 1560, 1522 cm^{-1} .

14. példa

1-(2,6-Difluorbenzil)-3-(3,4-etiléndioxifenil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion
((14) képlet)

A 20. referenciapélda szerinti vegyületből a 13. példában leírt módon állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 79 %.

Olvadáspon: 155-156 °C (szabad amin).

15. példa

1-(2,6-Difluorbenzil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-(3,4-etiléndioxifenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion
((15) képlet)

A 19. referenciapélda szerinti vegyületből az 1. példában leírt módon állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 72 %

Olvadáspont: 150-152 °C (szabad amin).

1. preparatív példa

100 mg 1. példa szerinti vegyületből, 165 mg laktózból, 25 ml kukoricakeményítőből, 4 mg polivinilalkoholból és 1 mg magnéziumsztearátból a szokásos módon tablettákat állítunk elő.

2. preparatív példa

5 g 2. példa szerinti vegyületet injekciós célra alkalmas vízben oldunk, és 100 ml térfogatra töltjük. Az oldatot aszeptikus körülmények között 0,22 µm membránszűrőn (Sumitomo Electric Industries, Ltd. vagy Sartorius, Japán) szűrjük, és 2 ml-es részletekben tiszta steril fiolákba töltjük. Ezután a szokásos módon fagyasztva szárítjuk, és így fiolánként 100 mg mennyiségű injektálható készítményt kapunk.

3. preparatív példa

100 mg (4-2) képletű vegyületből, 165 mg laktózból, 25 mg kukoricakeményítőből, 4 mg polivinilalkoholból és 1 mg magnéziumsztearátból a szokásos módon tablettákat állítunk elő.

4. preparatív példa

5 g (4-2) képletű vegyületet injekciós célra alkalmas vízben oldunk, és 100 ml térfogatra töltjük. Az oldatot aszeptikus körülmények között 0,22 μ m membránszűrőn (Sumitomo Electric Industries, Ltd. vagy Sartorius, Japán) szűrjük, és 2 ml-es részletekben tiszta steril fiolákba töltjük. Ezután a szokásos módon fagyasztva szárítjuk. Így fiolánként 100 mg mennyiségű injektálható készítményt kapunk.

5. preparatív példa

(1) (1) vagy (4-2) képletű vegyület	5 g
(2) Laktóz/kristályos cellulóz (szemcsés)	330 g
(3) D-mannitol	29 g
(4) Kis szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz	20 g
(5) Talkum	25 g
(6) Hidroxipropilcellulóz	50 g
(7) Aszpartám	3 g
(8) Dikáliumglicirricinát	3 g
(9) Hidroxipropilmetilcellulóz 2910	30 g
(10) Titániumoxid	3,5 g
(11) Sárga vasszeszkvioxid	0,5 g
(12) Könnyű kovasavanhidrid	1 g

Az (1), (3), (4), (5), (6), (7) és (8) komponenseket tisztított vízben szuszpendáljuk vagy oldjuk, és a szemcsés (2) komponensre visszük fel, majd a kapott alapot (9)-(11) komponenssel vonjuk be, és végül (12) komponenssel keverjük. Így 500 g 1 % hatóanyagtar-

talmú készítményt kapunk, amit 500 mg-os részletekre osztunk.

1. kísérleti példa

(1) ^{125}I -leuprorelin előállítása:

Egy csőbe 10 μl 3×10^{-4} mól/l vizes leuprorelin oldatot töltünk, és 10 μl 0,01 mg/ml laktoperoxidázt és 10 μl (37 MBq) Na^{125}I oldatot adunk hozzá. Összekeverés után 10 μl 0,001 % H_2O_2 oldatot adunk hozzá, és 20 percen keresztül szobahőmérsékleten reagáltatjuk. A reakciót 700 μl 0,05 % trifluorecetsav (TFA) oldat hozzáadásával megállítjuk, majd az elegyet reverz fázisú HPLC eljárással tisztítjuk. A HPLC eljárás körülményeit az alábbiakban adjuk meg. Így ^{125}I -leuprorelint eluálunk 26-27 perc retenciós idővel.

Oszlop: TSK gél ODS-80, CTR (4,6 mm x 10 cm)

Eluens: A oldószer: 0,05 % TFA

B oldószer: 40 % CH_3CN + 0,05 % TFA

0 perc 100 % A, 3 perc 100 %, 7 perc 50 % A + 50 % B, 40 perc 100 % B.

Eluáló hőmérséklet: szobahőmérséklet

Eluciós sebesség: 1 ml/perc.

(2) Patkány hipofízis elülső lebeny membrán frakció előállítása, ami GnRH receptorokat tartalmaz:

40 Wistar patkányból (8 hetes kor, hím) izoláljuk a hipofízis elülső lebenyeit, majd jéghideg homogenizátum pufferben (25 mmól/l Trisz-HCl /tris(hidroximetil)-aminometán/, 0,3 mól/l szacharóz, 1 mmól/l EGTA /glikoléterdiamin-N,N,N',N'-tetraecetsav/, 0,25 mmól/l

PMSF /fenilmetilszulfonilfluorid/, 10 U/ml aprotinin, 1 $\mu\text{g/ml}$ pepsztatin, 20 $\mu\text{g/ml}$ leupeptin, 100 $\mu\text{g/ml}$ foszforamidon, 0,03 % nátriumazid /pH = 7,5/) mossuk. A hipofízis szövetet 2 ml homogenizátum pufferrel elárasztjuk, és Polytron készülékben homogenizáljuk. A homogenizátumot 15 percen keresztül 700 g értéken centrifugáljuk. A felülúszót ultracentrifuga csőbe töltjük, és 1 órán keresztül 100.000 g értéken centrifugáljuk. Így membrán frakciót tartalmazó pelletet kapunk. A pelletet 2 ml vizsgálati pufferben (25 mmól/l Trisz-HCl, 1 mmól/l EDTA /etiléndiamintetraecetsav/, 0,1 % BSA /borjúsérum albumin/, 0,25 mmól/l PMSF, 1 $\mu\text{g/ml}$ pepsztatin, 20 $\mu\text{g/ml}$ leupeptin, 100 $\mu\text{g/ml}$ foszforamidon, 0,03 % nátriumazid /pH = 7,5/) szuszpendálunk, és a szuszpenziót 1 órán keresztül 100.000 g értéken centrifugáljuk. A membrán frakciót tartalmazó pelletet 10 ml vizsgálati pufferben ismét szuszpendáljuk, részletekre osztjuk, -80°C hőmérsékletre fagyasztjuk, és felhasználás előtt felolvasztjuk.

(3) Tengerimalac petefészek (CHO) sejtmembrán frakció előállítása, amely humán GnRH receptort tartalmaz

Humán GnRH receptort expresszáló CHO sejteket (10^9 sejt) 5 mmól/l EDTÁ-val kiegészített foszfát pufferolt sóoldatbn (PBS-EDTA) szuszpendálunk, és 5 percen keresztül 100 g értéken centrifugáljuk. A sejt pellethez 10 ml sejthomogenizátum puffert (10 mmól/l NaHCO_3 , 5 mmól/l EDTA /pH = 7,5/) adunk, és Poly-

tron készülékben homogenizáljuk. Ezután 15 percen keresztül 400 g értéken centrifugáljuk, a felülúszót ultracentrifugáló csőbe töltjük, és 1 órán keresztül 100.000 g értéken centrifugáljuk. A membrán frakciót tartalmazó csapadékot 2 ml vizsgálati pufferben szuszpendáljuk, és 1 órán keresztül 100.000 g értéken centrifugáljuk. A membrán frakciót tartalmazó csapadékot ismét 20 ml vizsgálati pufferben szuszpendáljuk, szétosztjuk, -80 °C hőmérsékletre fagyasztjuk, és felhasználás előtt felolvasztjuk.

(4) ^{125}I -leuprorelin kötés gátlásának vizsgálata

A (2) és (3) szerint előállított patkány és humán membrán frakciókat vizsgálati pufferrel hígítjuk 200 $\mu\text{g/ml}$ értékig, majd 188 μl -es részletekben csőbe töltjük. Patkány hipofízis elülső lebeny membrán frakció esetén minden csőhöz 2 μl 0,1 mmól/l koncentrációjú, 60 % dimetilszulfoxidban felvett vizsgált hatóanyag oldatot és ezzel egyidejűleg 10 μl 38 nmól/l ^{125}I -leuprorelin oldatot adunk. Humán GnRH receptort expresszáló CHO sejtmembrán frakció esetén minden csőhöz 2 μl 2 mmól/l koncentrációjú, 60 % dimetilszulfoxidban felvett vizsgált hatóanyag oldatot és ezzel egyidejűleg 10 μl 38 nmól/l ^{125}I -leuprorelin oldatot adunk. A maximális kötődés meghatározásához 2 μl 60 % dimetilszulfoxidot elkeverünk 10 μl 38 nmól/l ^{125}I -leuprorelin oldattal. A nem-specifikus kötődés meghatározásához 2 μl 100 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációjú, 60 % dimetilszulfoxidban felvett leuprorelin oldatot 10 μl 38 nmól/l ^{125}I -leuprorelin oldattal keverünk.

Patkány hipofízis elülső lebeny membrán frakció esetén a reakciót 90 percen keresztül 4 °C hőmérsékleten végezzük. Humán GnRH receptort expreszáló CHO sejtmembrán frakció esetén a reakciót 60 percen keresztül 25 °C hőmérsékleten végezzük. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet átlevőgőztetjük, majd polietiléniminnel kezelt GF-F Whatman zsugorított üvegszűrőn szűrjük. Szűrés után a ^{125}I -leuprorelin radioaktivitását a szűrőpapíron gamma-számlálóval mérjük.

A vizsgált vegyületek kötődésgátló hatását százalékban a $(\text{TB}-\text{SB})/(\text{TB}-\text{NSB}) \times 100$ egyenlettel határozzuk meg, ahol SB a vizsgált hatóanyag radioaktivitását, TB a maximális kötődés radioaktivitását és NSB a nem-specifikus kötődés radioaktivitását jelenti. Emellett, a gátlás mértékének meghatározásához különböző koncentrációkban alkalmazzuk a vizsgált hatóanyagokat, és IC_{50} értéket számolunk. A mérési eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

Ható- anyag képlete	Kötődés gátlás (%)		IC_{50} ($\mu\text{mol/l}$)	
	Patkány (1 $\mu\text{mol/l}$)	Humán (20 $\mu\text{mol/l}$)	Patkány	Humán
(2)	27	NT	NT	0,0001
(4-2)	64	NT	0,5	0,0002

NT: nem mértük

2. kísérleti példa

Plazma LH elnyomása kasztrált majmoknál

Orálisan 2. példa szerinti vegyületet adagolunk kasztrált hím majmoknak (*Macaca fascicularis*), és mérjük a plazma LH szintet. A kísérleti állatok életkora 4 év 9 hónap és 6 év 3 hónap közötti, és a kasztrálás több, mint 3 hónappal a vizsgálat előtt történt. A vizsgálati állatoknak ($n = 3$) 30 mg/kg (3 ml/kg) vizsgált hatóanyagot adagolunk 0,5 % metilcellulózban szuszpendálva 1 % végső koncentrációban. A kontrol állatoknak ($n = 2$) 3 ml/kg 0,5 % metilcellulóz diszpergálószerrel adagolunk orálisan. Az adagolás előtt 24 órával, közvetlenül az adagolás előtt, majd 2, 4, 6, 8, 24 és 48 órával az adagolás után a combvénából vérmintát veszünk, ebből heparinózott plazmamintát készítünk, és fagyasztva tároljuk.

A plazma LH koncentrációt egér heresejtekkel végzett biológiai vizsgálattal mérjük. Hím BALB/c ege-
rekből (8-9 hetes kor) heresejteket gyűjtünk és 3 x 1 ml Dulbecco-féle módosított Eagle közeggel (DMEM-H) mossuk, amely 20 mmól/l HEPES-t és 0,2 % BSA-t tartalmaz herénként. A mintát 1 órán keresztül 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk, majd a sejteket 70 µm nylon szűrőn szűrjük, és 8×10^5 sejt/cső mennyiségben vizsgálati csövekbe osztjuk. A sejteket 2 x 0,4 ml DMEM-H közeggel, standard LH-ként ló LH-t (Sigma Company) vagy vizsgálati mintaként előzetesen 300-szorosára hígított majom plazmát tartalmazó 0,4 ml BMEM-H közeggel mossuk, majd 2 órán keresztül 37

°C hőmérsékleten reagáltatjuk. A tenyészet felül-úszójának tesztoszteron koncentrációját radioimmunoassay vizsgálattal (CIS Diagnostics Company) mérjük, és a vizsgált majom plazma LH koncentrációját a standard ló LH-val felvett görbe alapján határozzuk meg.

A mérési eredményeket az 1. ábra mutatja.

Az LH koncentrációt százalékban fejezzük ki közvetlenül az adagolás előtt mért alap LH koncentrációhoz viszonyítva, és az idő függvényében ábrázoljuk, ahol a 0 időpont az adagolás időpontja (nyíllal jelölve). Az adagolás előtt és az adagolás után mért értékeket – és + előjellel adjuk meg. Az 1. kontrol csoportnak (tele háromszög) és a 2. kontrol csoportnak (tele négyszög) orálisan 3 ml/kg 0,5 % metilcellulóz diszpergálószerrel adagolunk, míg az 1. vizsgált csoportnak (üres háromszög), a 2. vizsgált csoportnak (üres négyszög) és a 3. vizsgált csoportnak (üres kör) 30 mg/kg (3 ml/kg) (2) képletű vegyületet adagolunk 0,5 % metilcellulózban diszpergálva.

A kontrol csoportnál a plazma LH koncentráció az adagolás után csak kismértékben változik. Ezzel ellentétben, a vizsgált csoportoknál a plazma LH koncentráció gyorsan csökken közvetlenül az adagolás után, és 24 órán belül 20 %-os csökkentést mutat. Ezután az adagolástól számított 48 óra elteltével a plazma LH koncentráció újbóli növekedése mutatható ki.

Az eredmények igazolják, hogy az orálisan adagolt (2) képletű vegyület szignifikáns módon csökkenti a vér LH koncentrációját.

Az eredményekből nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek antagonizálják a hipofízis LH-RH receptorait, és így blokkolják az LH-RH stimulust a hipotalamuszból, ami gátolja az LH felszabadulást.

A találmány szerinti vegyületek kiváló gonadotropin felszabadító hormon antagonizáló hatással rendelkeznek. Kiváló az orális felszívódó képességük, valamint stabilitásuk és farmakokinetikájuk. Alacsony toxicitás mellett nagy biztonsággal alkalmazhatók. Ezért a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók hormonfüggő betegségek és más betegségek megelőzésére vagy kezelésére. Ezen belül előnyösen alkalmazhatók nemi hormontól függő rák, például prosztaták, méhrák, mellrák vagy hipofízis tumor, prosztatata hipertrófia, méhizomdaganat, endometriózis, korai pubertás, hószám kimaradása, sokrekeszes petefészek szindróma, kiütések és hasonlóak kezelésére vagy megelőzésére, terhesség szabályzására (például fogamzásgátlóként), fogamzás képesség helyreállítására vagy menstruáció szabályzására. Felhasználhatók továbbá állatoknál ösztrogén szabályzóként, a hús minőségét javító anyagként vagy állatok növekedését szabályzó anyagként, valamint halak ívását elősegítő anyagként.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek,
- R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet, vagy két szomszédos R^3 jelentése együtt 1-4 szénatomos alkiléndioxics csoport,
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet vagy (a) általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése hidrogénatom, vagy
- R^4 és R^5 jelentése együtt heterociklusos csoport, n értéke 0-5, vagy ezek sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek (Ia) általános képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport

vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek,

R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport,

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkoxicssoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^2 jelentése hidrogénatom.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^3 jelentése hidrogénatom.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^6 jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott.

7. A 2. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport és

R^5 jelentése hidrogénatom.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében n értéke 1 vagy 2.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése (i) hidroxilcsoport,

(ii) 1-4 szénatomos alkoxics csoport, vagy

(iii) 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkilkarboniloxics csoporttal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxikarbonilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport vagy egyenként 1-4 szénatomos alkoxi-alkoxics csoport vagy két szomszédos R^3 jelentése együtt 1-3 szénatomos alkiléndioxics csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése egyenként 1-4 szénatomos alkoxialkilcsoport vagy (a) általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése hidrogénatom, vagy

R^4 és R^5 jelentése együtt 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport,

n értéke 1 vagy 2.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói, melyek képletében

R^1 jelentése hidroxilcsoport, metoxicsoport vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése benzilcsoport,

n értéke 0.

11. 5-(N-benzil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluor-benzil)-6-[4-(3-metoxiureido)-fenil]-3-feniltieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-dion vagy ennek sói.

12. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói előállítására, **azzal jellemezve, hogy** egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben az egyes szimbólumok jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy ennek sóját karbonildiimidazollal vagy foszgénnel reagáltatjuk, majd (III) általános képletű vegyülettel, a képletben az egyes szimbólumok jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy ennek sójával reagáltatjuk.

13. Gyógyszerkészítmény, amely 1. igénypont szerinti vegyületet vagy ennek sóját tartalmazza.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény gonadotropin-felszabadító hormon antagonizálására.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, nemi hormonnal összefüggő betegségek megelőzésére vagy kezelésére.

16. Eljárás gonadotropin-felszabadító hormon antagonizálására emlősben, azzal jellemezve, hogy az emlősnek hatékony mennyiségben 1. igénypont szerinti vegyületet vagy ennek sóját adagoljuk farmakológailag alkalmazható hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal együtt.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sói alkalmazása gonadotropin-felszabadító hormon antagonizálására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

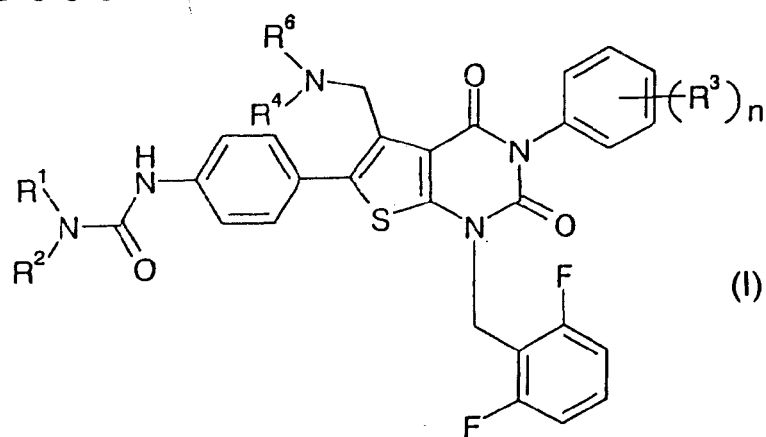
A meghatalmazott:

14 oldal nyzai

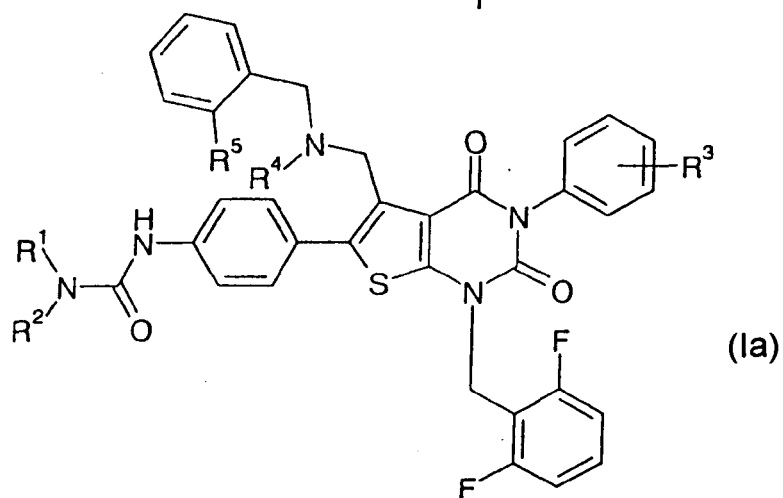
*2002. 02.08
PK*

HL

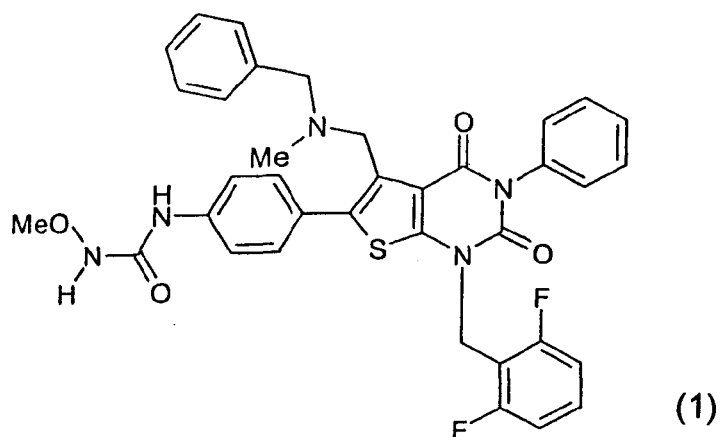
Schläfer László
szabadalmi ügyvivő



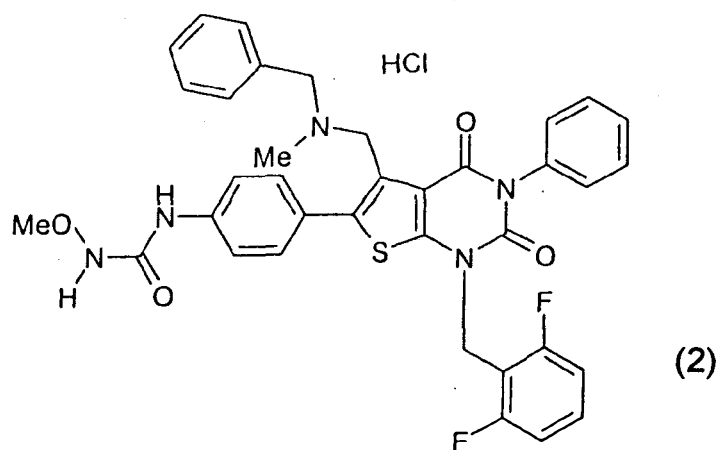
(I)



(Ia)

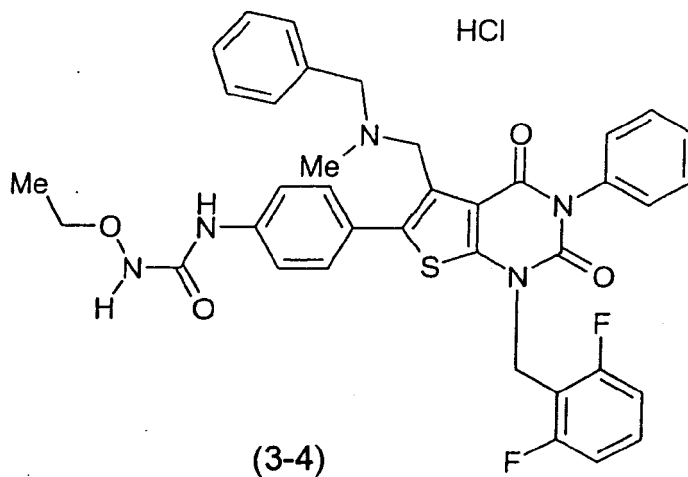
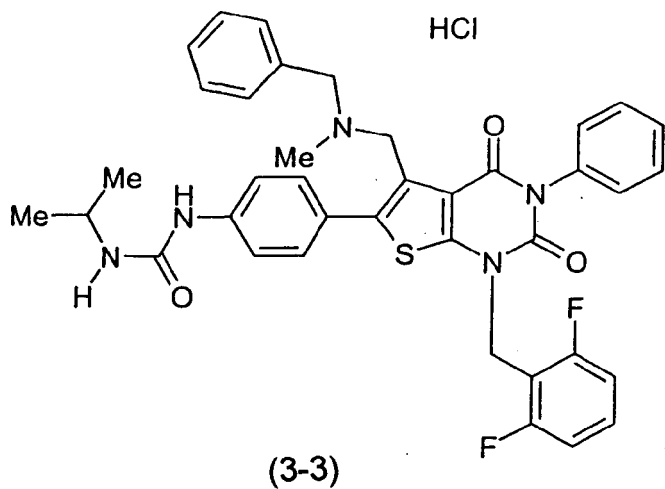
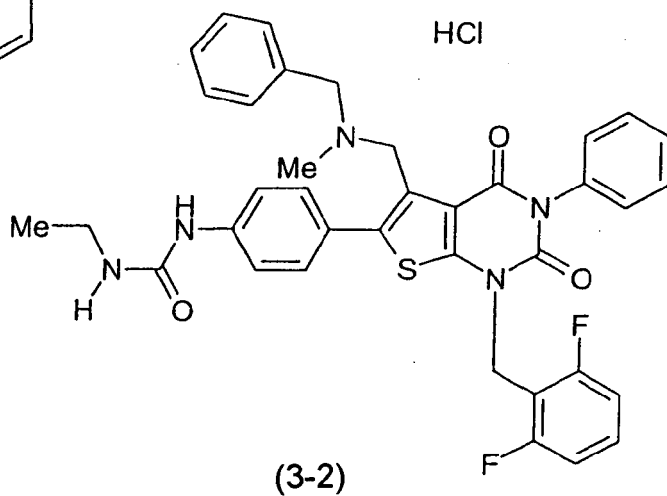
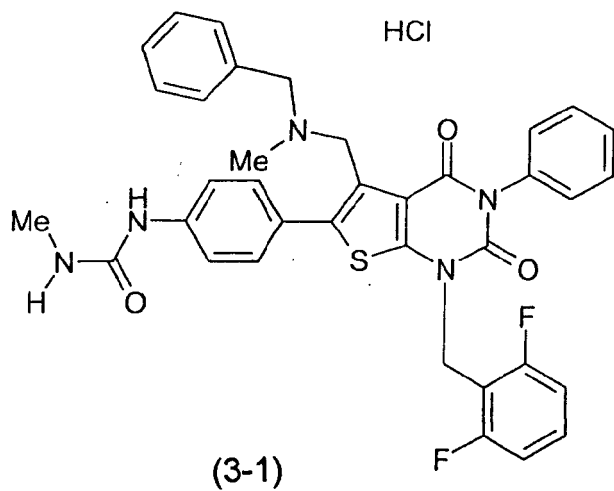


(1)

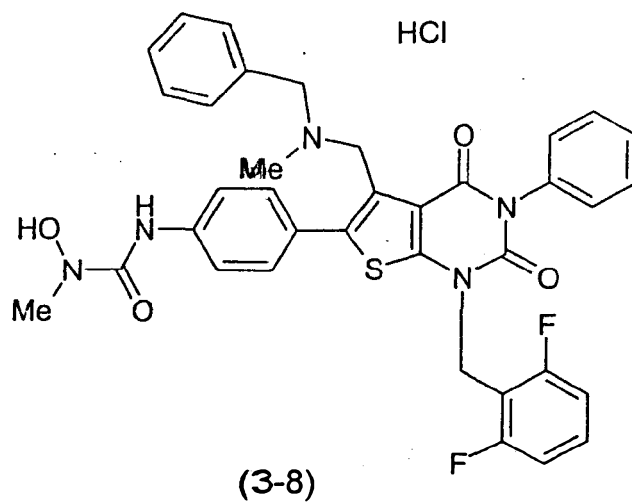
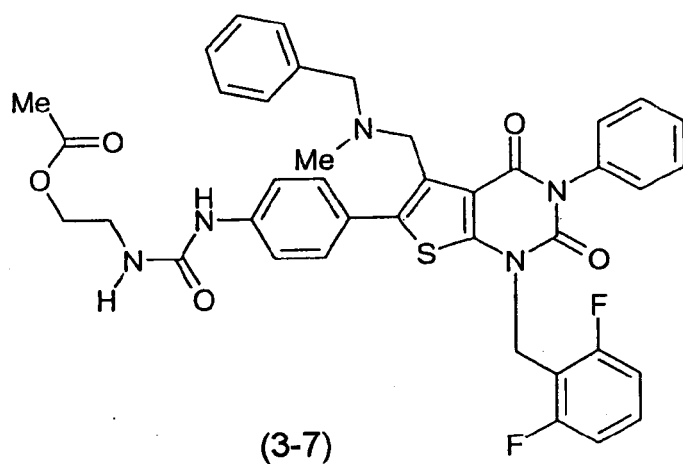
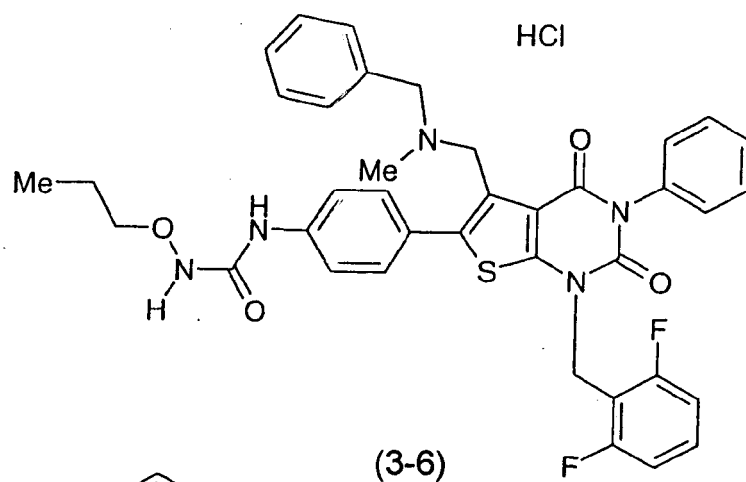
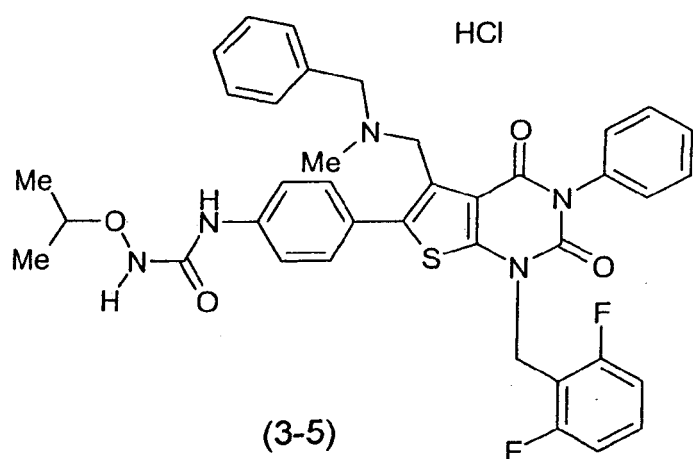


(2)

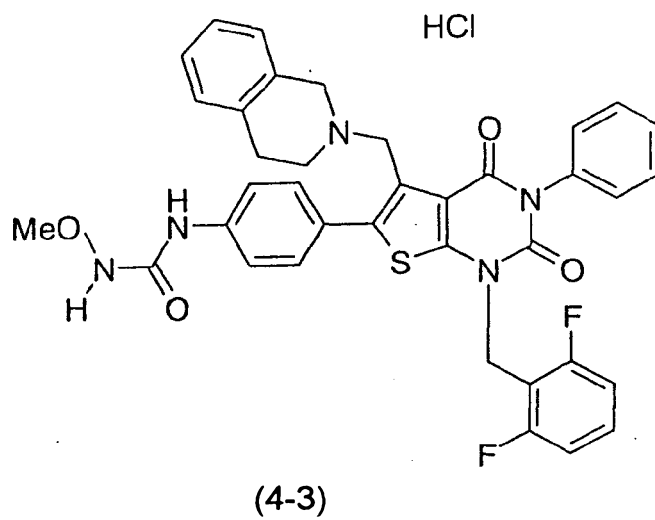
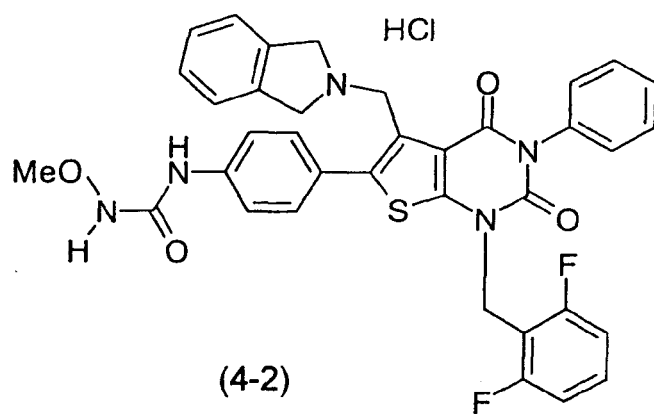
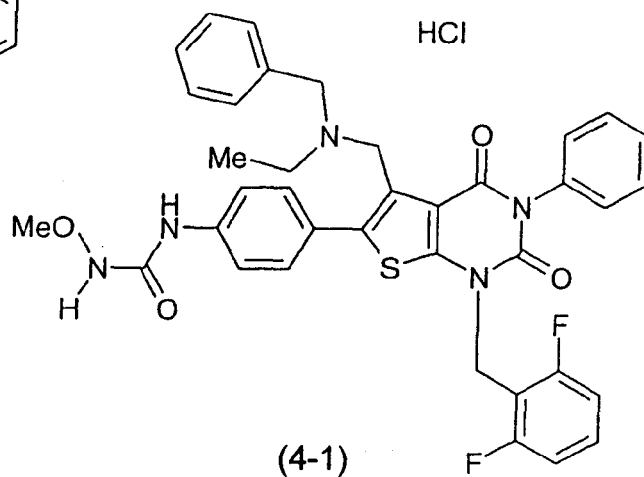
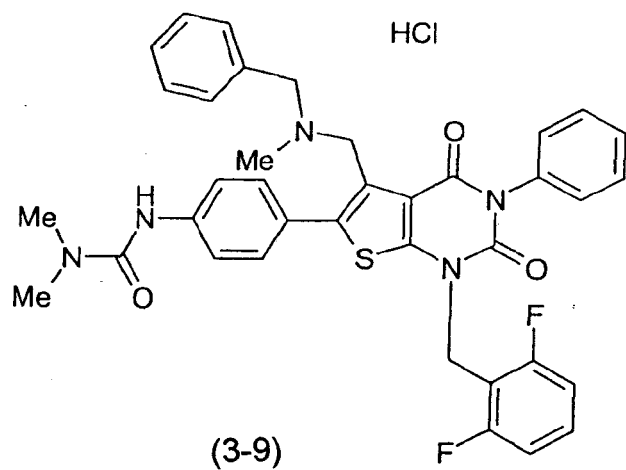
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



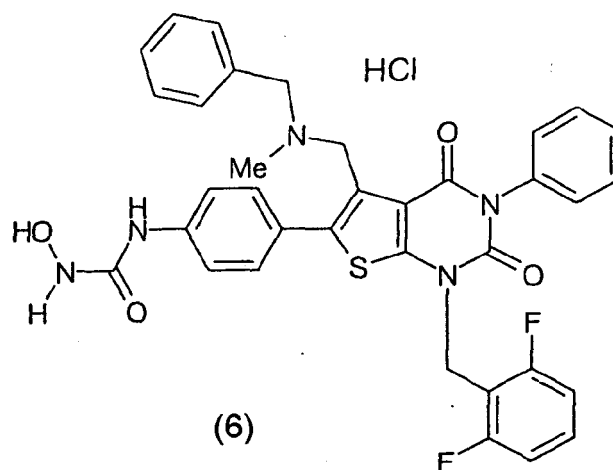
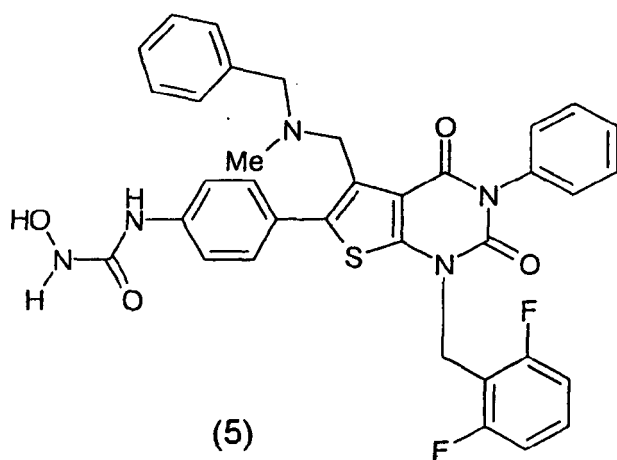
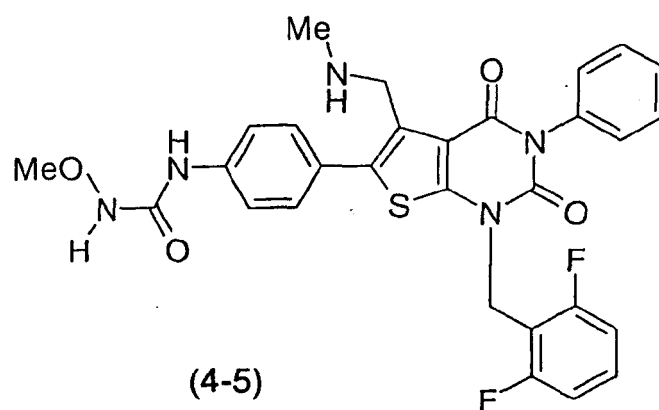
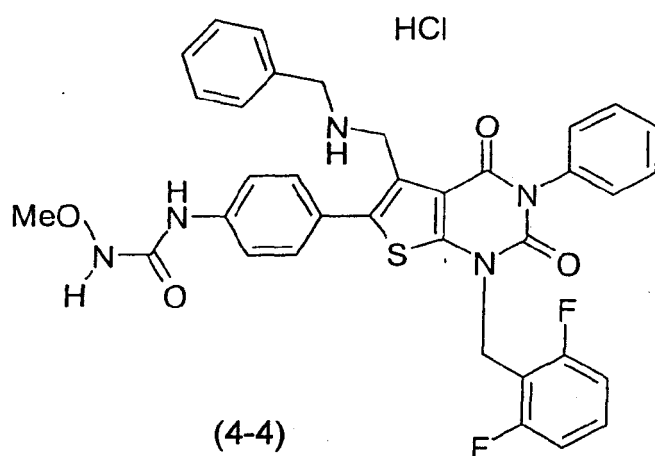
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



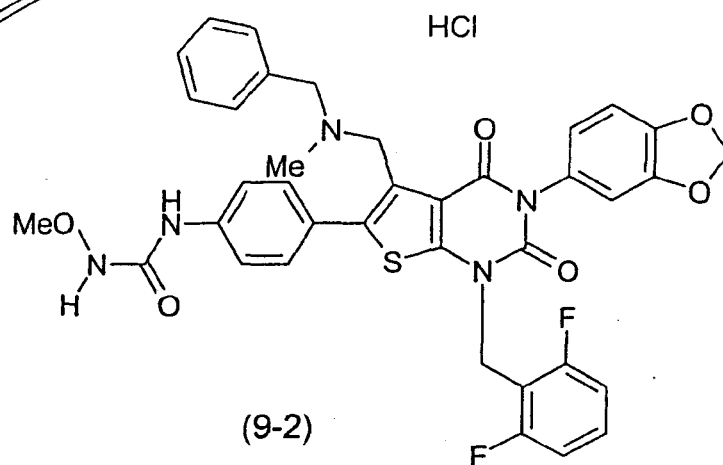
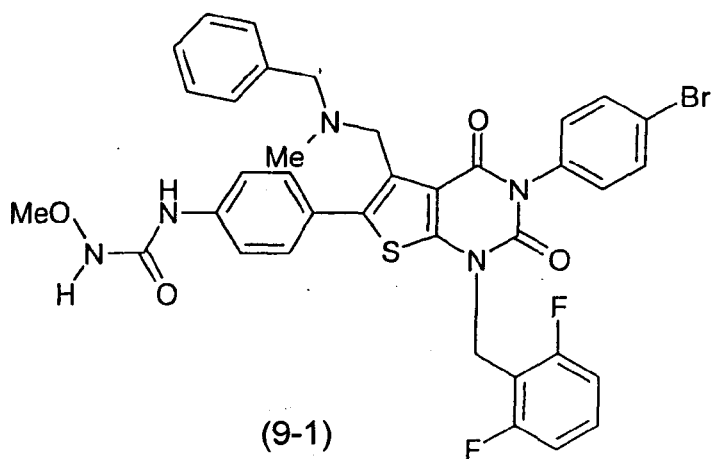
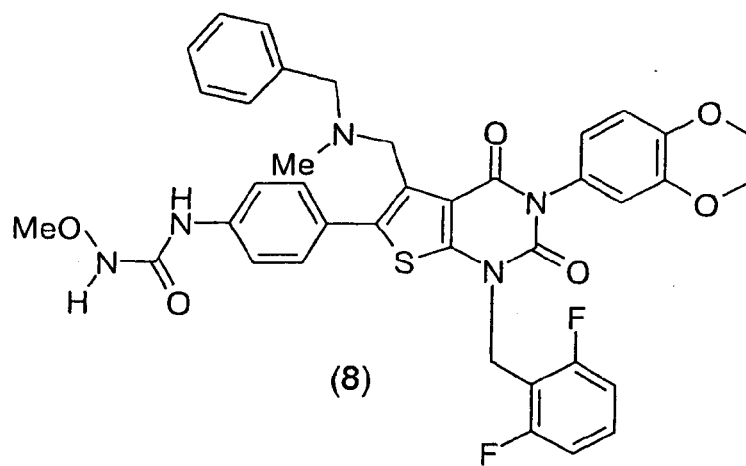
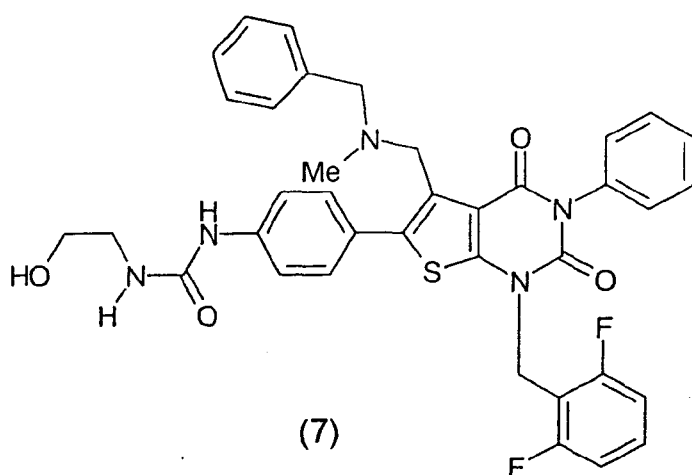
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

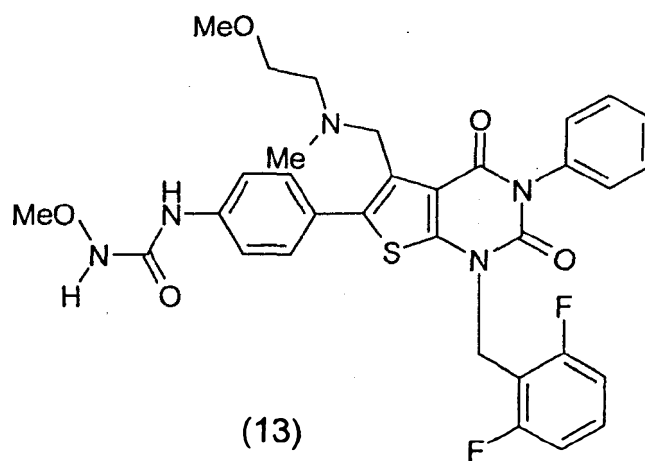
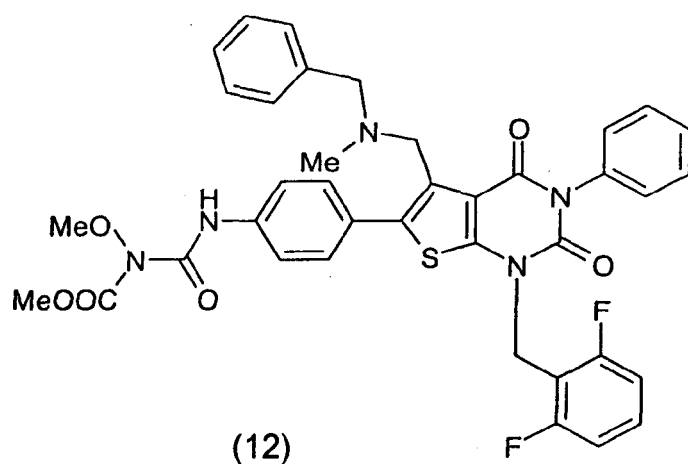
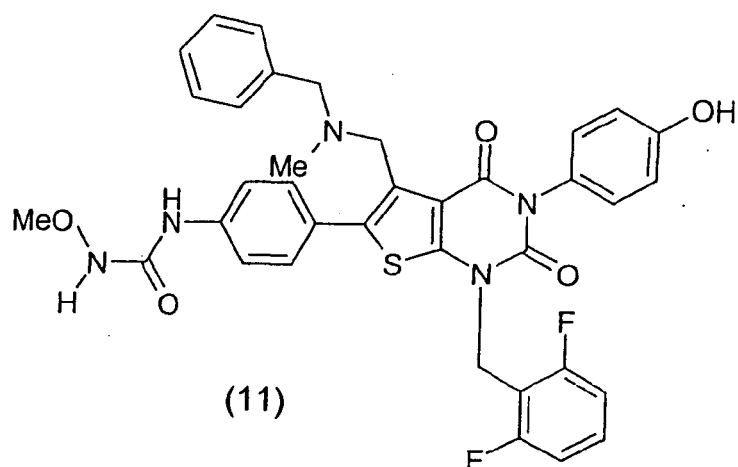
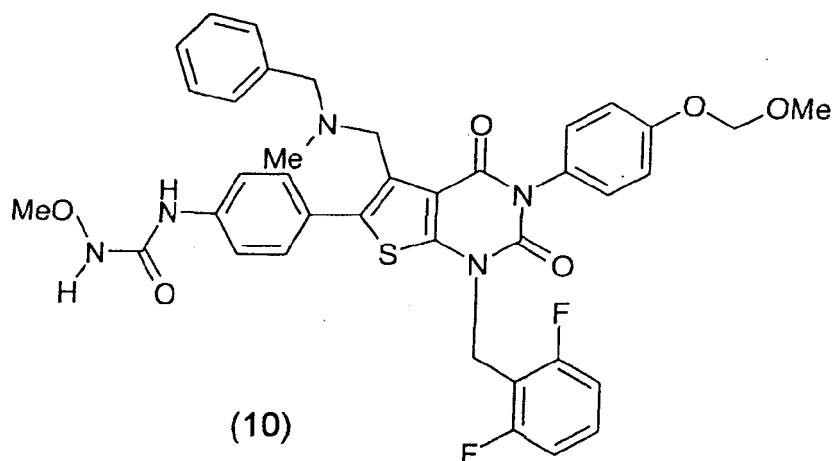


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

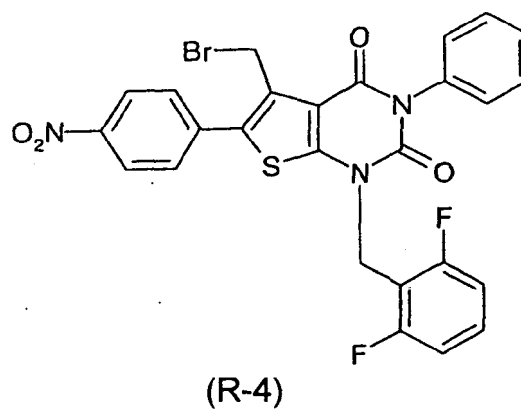
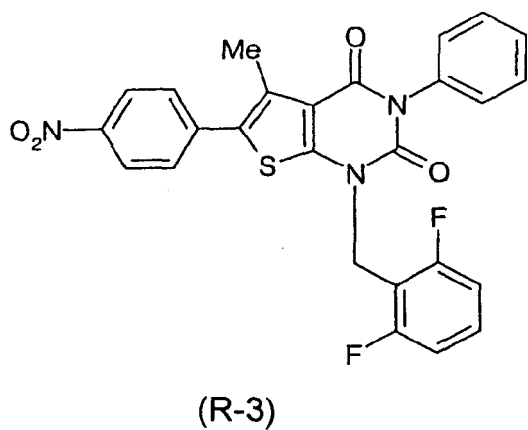
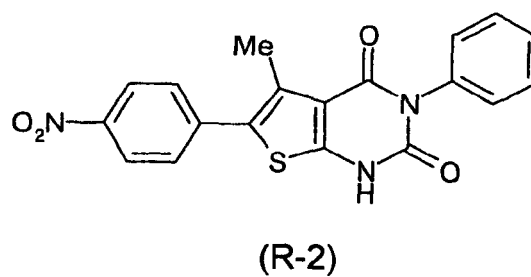
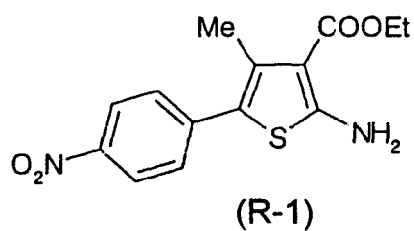
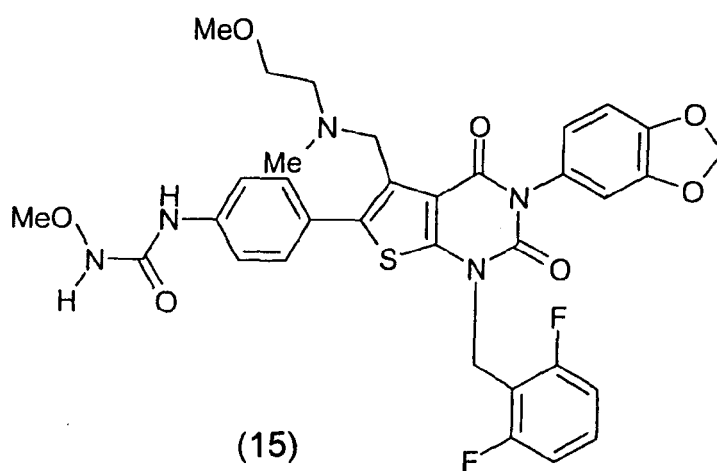
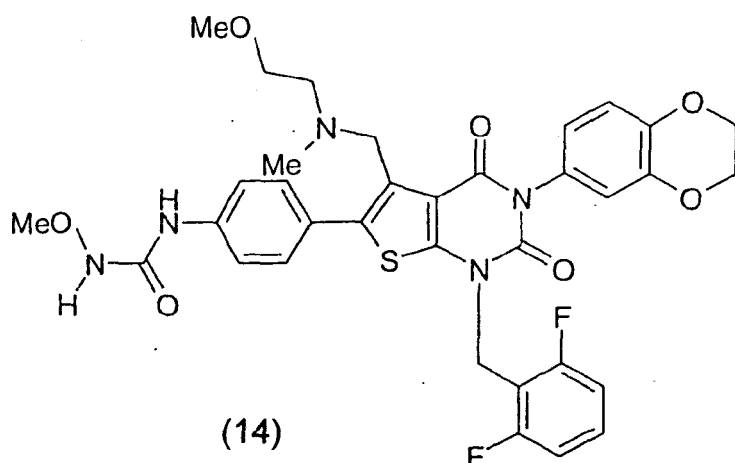


HCl

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

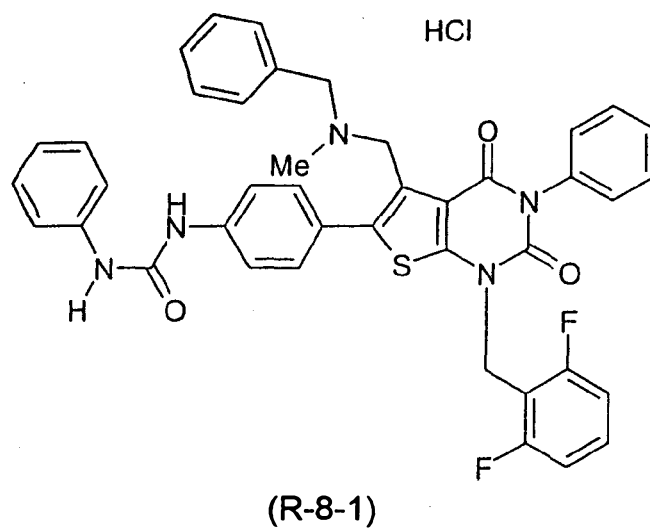
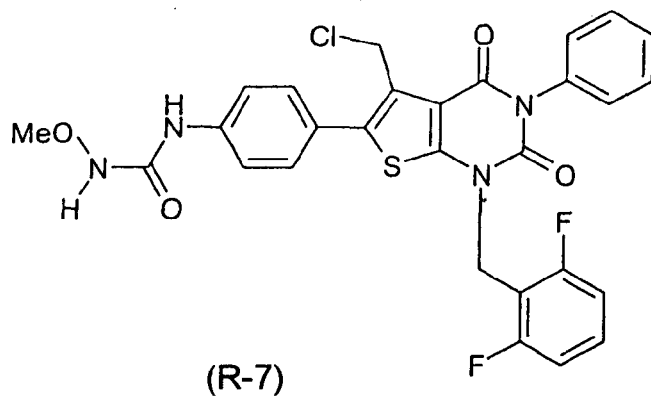
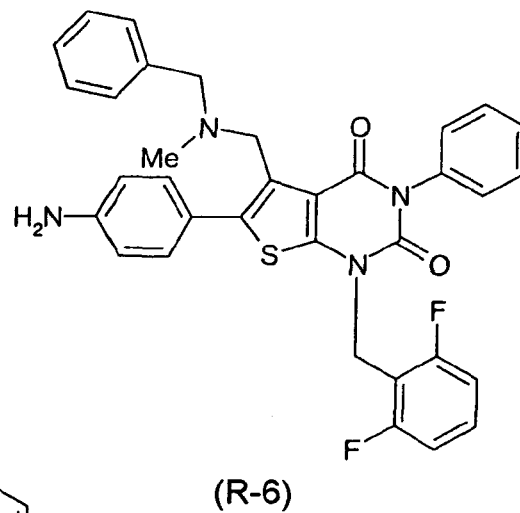
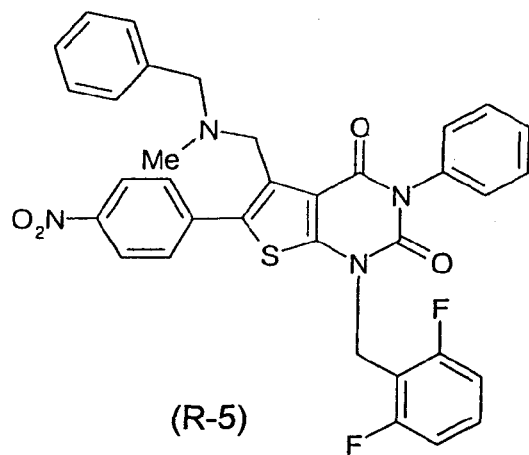


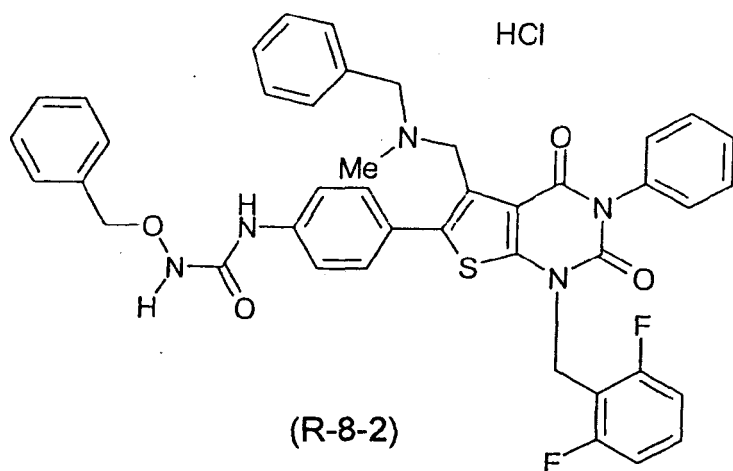
P02 00550

2951

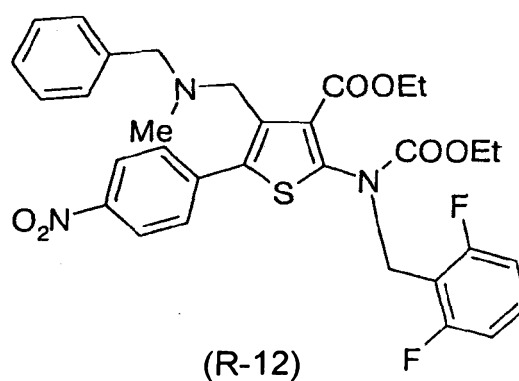
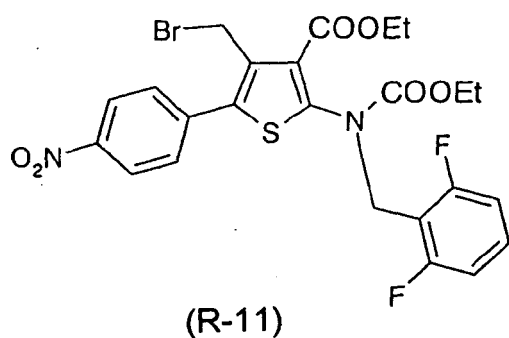
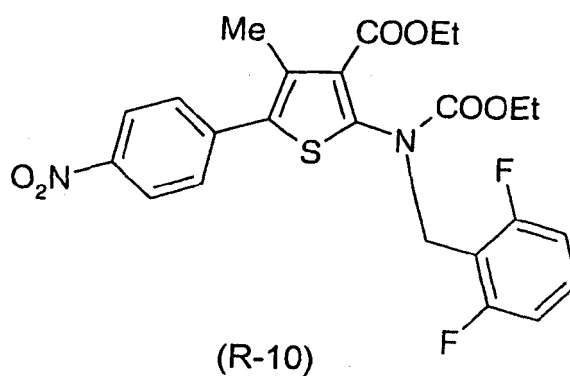
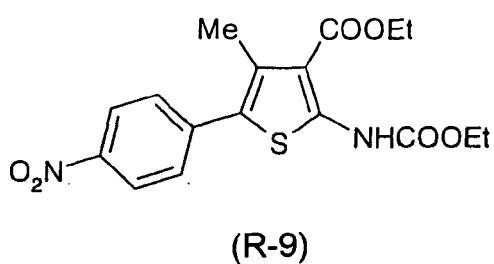
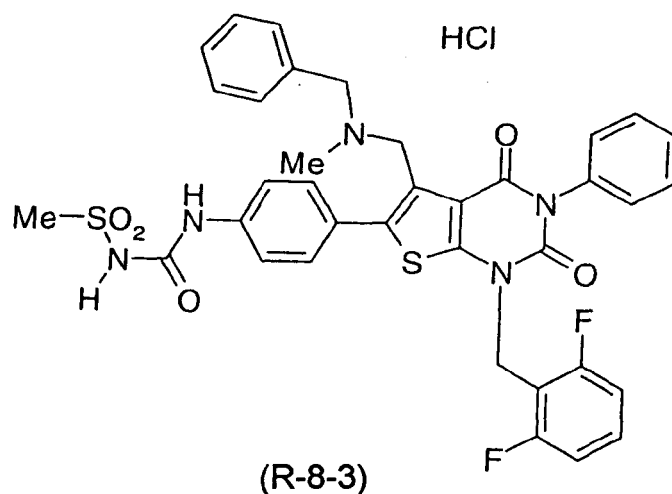
9/14

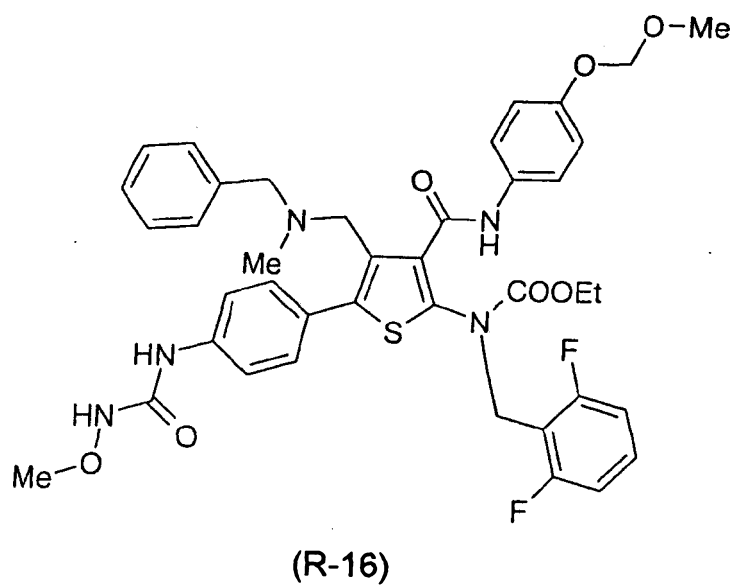
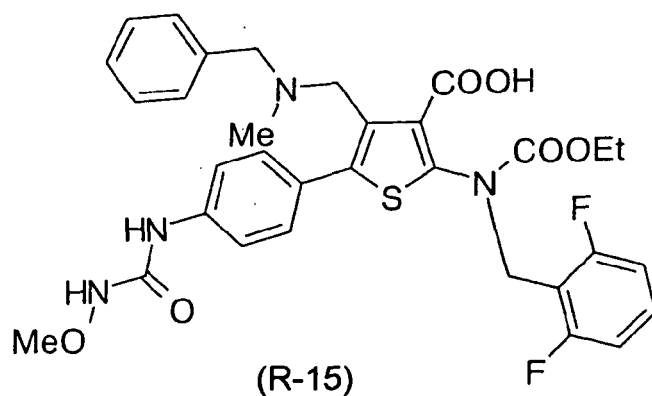
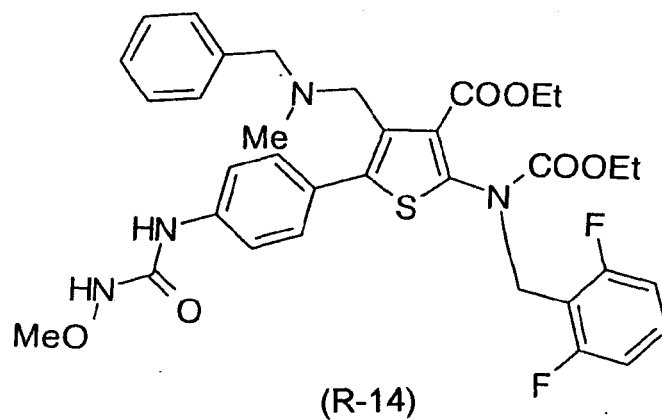
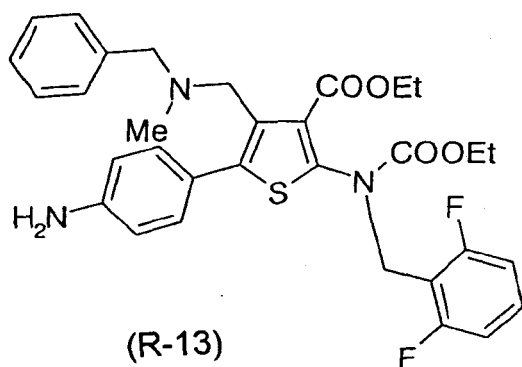
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

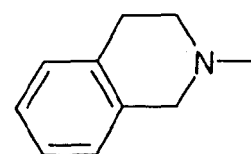
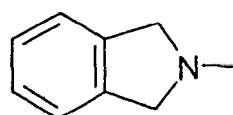
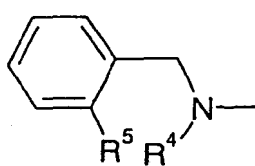
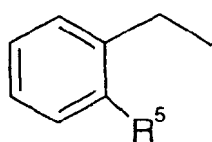
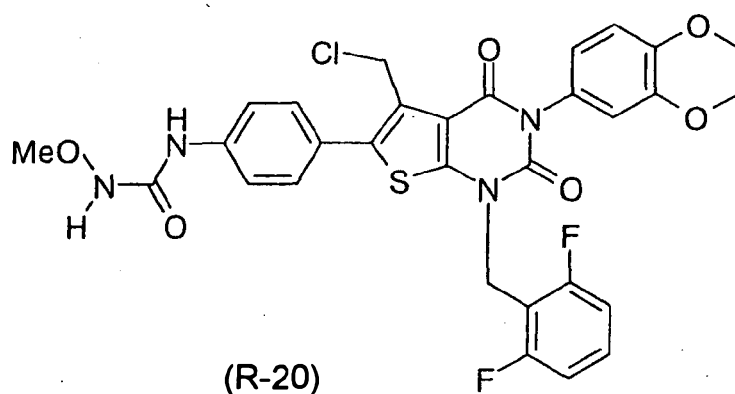
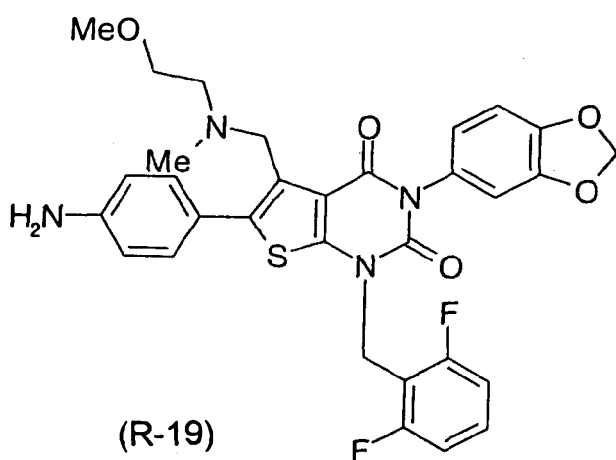
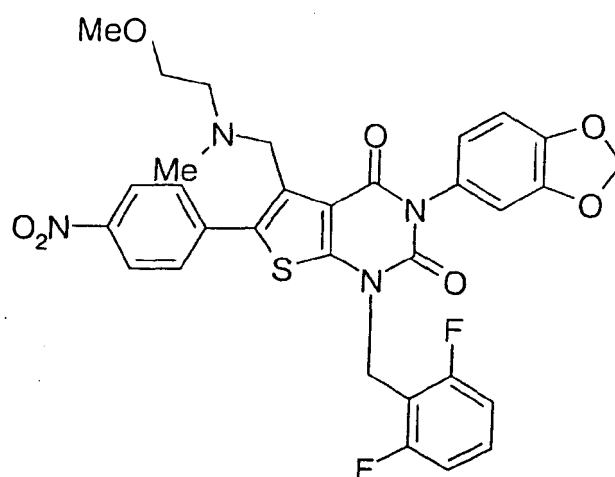
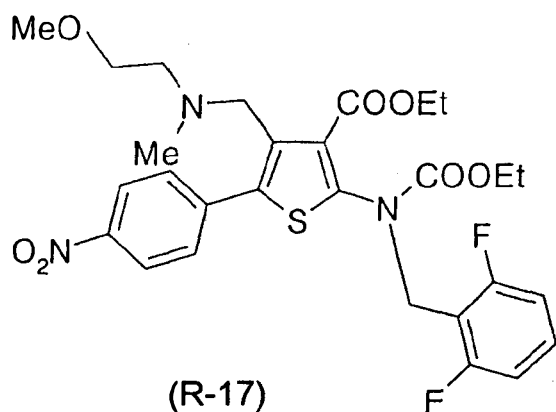




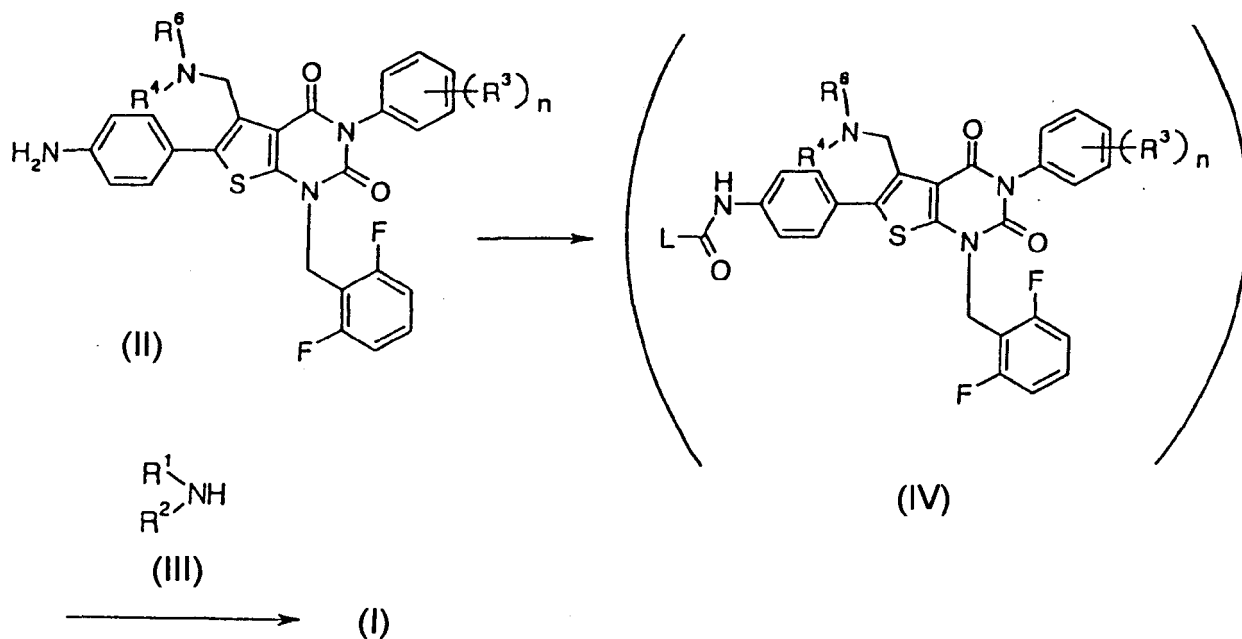
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



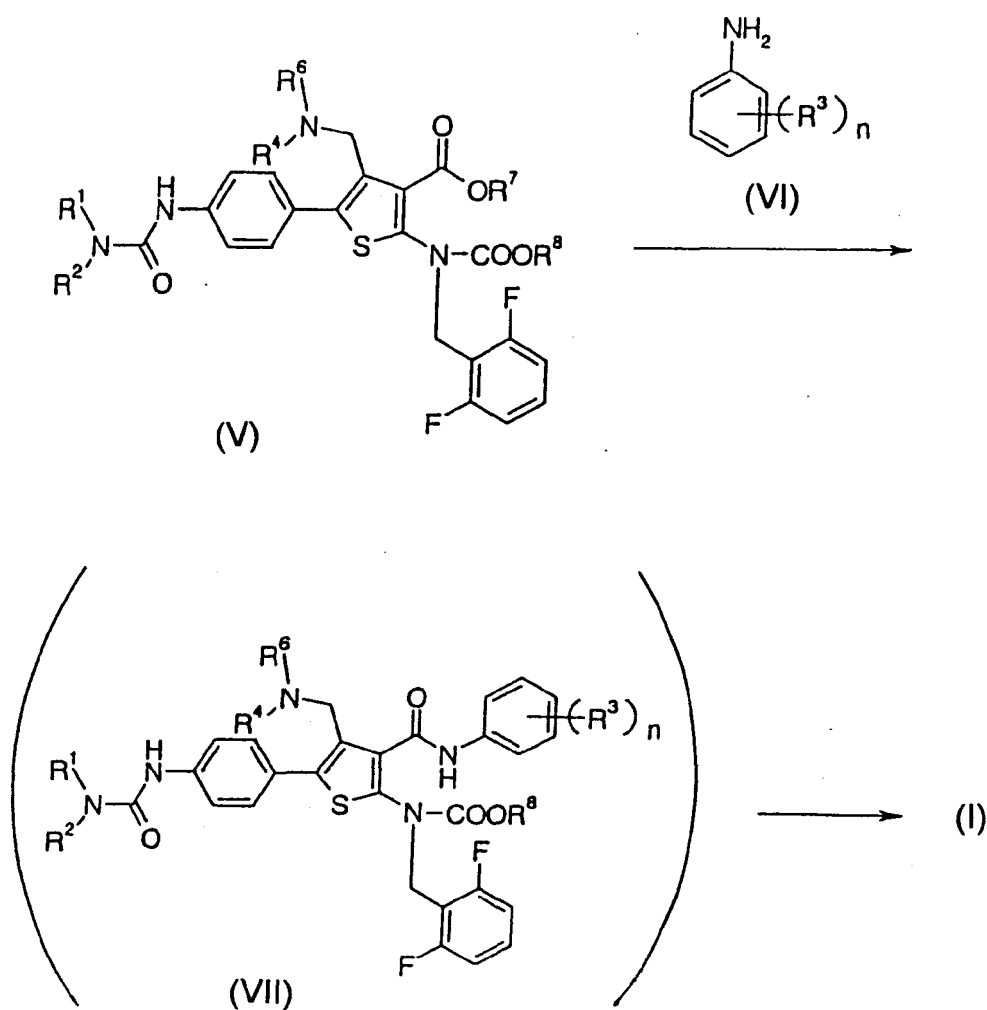


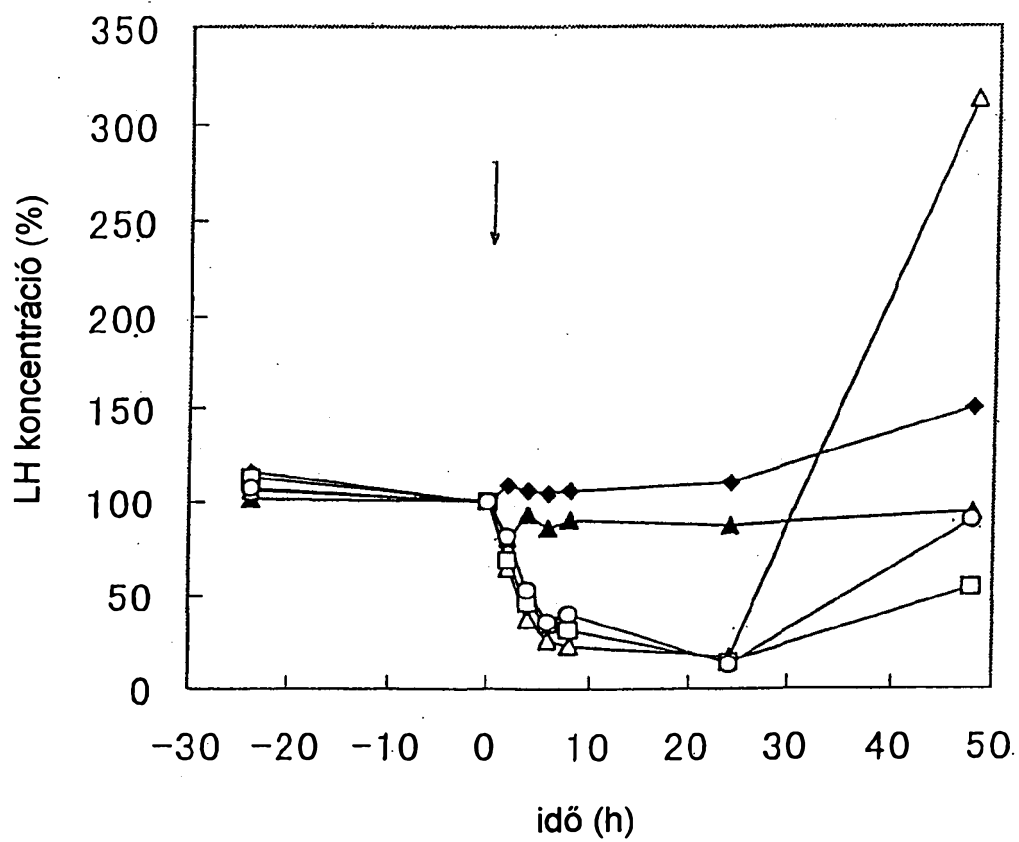


1. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. reakcióvázlat





1. ábra