

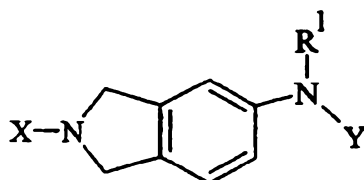
P0201586.

A

**ELJÁRÁS AMILOID PROTEIN AGGREGÁCIÓ GÁTLÁSÁRA ÉS AMILOID
LERAKÓDÁSOK KIMUTATÁSÁRA IZOINDOLON-SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSÁVAL**

KIVONAT

A találmány amiloid protein aggregáció gátlására és amiloid lerakódások kimutatására szolgáló eljárásokra, az eljárásokban alkalmazható (I) általános képletű izoindolon-származékokra,



(I)

— amelyek képletében

X jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

Y jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált piridilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport és a szubsztituált piridilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: 1-12 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, -CONHR'', -CONHSO₂R', -SO₂R' általános képletű csoport, karboxics csoport, -CO₂R¹ általános képletű csoport, nitro-, trifluor-metil-, cianocsoport, -NR¹R², -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nCO₂R¹, -SO₂NR¹R² általános képletű csoport, tetrazolilcsoport, tetrazolil-(CH₂)_n- általános képletű cso-

PC 20 1586.

- 2 -

0211

port, dekahidroizokinolil-csoport, imidazolilcsoport, imidazolil- $(\text{CH}_2)_n$ - általános képletű csoport, tetrazolil- $-\text{CH}=\text{CH}-$, imidazolil- $-\text{CH}=\text{CH}-$ képletű csoport vagy fenilcsoport;

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n mindegyikének értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

R'' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport; és

R' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- vagy fenilcsoport —

és gyógyászatilag elfogadható sóikra, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A találmány szerinti, az amiloid protein aggregáció gátlására szolgáló eljárást az Alzheimer-kór kezelésére alkalmazzák.

Bpm. 2002.01.26.

fellemé ésne :q



P02015867

**ELJÁRÁS AMILOID PROTEIN AGGREGÁCIÓ GÁTLÁSÁRA ÉS AMILOID
LERAKÓDÁSOK KIMUTATÁSÁRA IZOINDOLON-SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSÁVAL**

A találmány amiloid protein aggregáció gátlására és amiloid lerakódások kimutatására szolgáló eljárásokra, az eljárásokban alkalmazható izoindolon-származékokra, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. Közelebről a találmány szerinti, az amiloid protein aggregáció gátlására szolgáló, izoindolon-származékok felhasználásával végzett eljárást az Alzheimer-kór kezelésére alkalmazzuk.

Az amiloidózis egy olyan betegség, amelyet különféle oldhatatlan, fibrilláris proteineknek a beteg testszöveteiben történő felhalmozódása (akkumulációja) jellemez. Az ilyen felhalmozódásokban, illetve lerakódásokban lévő fibrilláris proteineket nevezzük amiloid proteineknek. Bár a lerakódásokban található egyedi proteinek vagy peptidek igen változatosak, számos amiloid típus közös jellemzője a fibrilláris morfológia és a jelentős mennyiségű β -lemezes (β -sheet) szekunder struktúra. Az amiloid lerakódások az amiloid proteinek aggregációja, majd az aggregátumok és/vagy az amiloid proteinek további kombinálódása révén alakulnak ki.

Az amiloid lerakódások jelenlétét különféle betegségekben észlelték, amelyek mindegyike egy-egy egyedi proteinnel kapcsolatos. Ilyen betegségek — egyebek mellett — például a következők: máltai láz (földközi-tengeri láz), Muckle-Well-szindróma, idiopathicus myeloma, amyloid neuropathia, amyloid cardiomyopathy, szisztémás senilis amyloidosis, Alzheimer-kór, Down-

-szindróma, surlókór (birka/kecske kergekór, srapie), Creutzfeldt-Jacob-kór, kuru, Gerstmann-Straussler-Scheinker-szindróma, pajzsmirigy medullaris carcinoma, izolált atrialis amyloid, β_2 -mikroblobulin amiloid dializált betegekben, zárványtest myositis, β_2 -amiloid lerakódások izomsorvadásos betegségben, sarlósejtes anaemia, Parkinson-kór, valamint Langerhans-szigetek II. típusú diabetes insulinoma.

Az Alzheimer-kór egy olyan, degeneratív agyi rendellenesség, amelynek klinikai jellemzője a memória, az észlelési képesség, a gondolkodóképesség, az ítélőképesség és az érzelmi stabilitás progresszív csökkenése, amely fokozatos mentális leépüléshez vezet és végső soron a beteg halálát okozza. Tekintettel arra, hogy az egyre növekvő idős populáció egyik legnagyobb egészségügyi problémáját az Alzheimer-kór és az ezzel kapcsolatos számos degeneratív agyi rendellenesség jelenti, egyre nagyobb szükség van az említett rendellenességek kezelésére és/vagy diagnosztizálására szolgáló új eljárásokra.

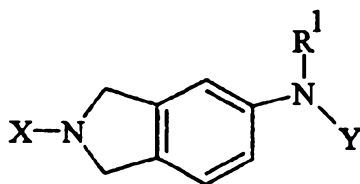
Hosszabb ideje intenzív kutatás folyik olyan, egyszerű, nem-invazív eljárások kidolgozása érdekében, amelyek alkalmasak a betegben lévő amiloid lerakódások kimutatására és mennyiségi elemzésére. Jelenleg az amiloid lerakódások a biopsziás vagy az autopsziás anyagok szövettani analízisével mutathatók ki. Mindkét eljárásnak komoly hátrányai vannak. Például autopsziát csak a halál után diagnózishoz használhatunk.

Az amiloid lerakódások közvetlen kimutatása *in vivo* rendkívül bonyolult, mivel a lerakódások igen sok fizikai tulajdonsága (például sűrűsége vagy víztartalmaz) ugyanolyan, mint a

normál szöveteké. Az amiloid lerakódások mágneses rezonanciás tomográfia (MRI) és számítógépes axiális tomográfia (CAT) alkalmazásával végzett közvetlen kimutatására irányuló erőfeszítések nem vezettek a várt eredményre; az említett eljárások csak bizonyos különösen kedvező körülmények között tudták detektálni az amiloid lerakódásokat. Az előbbieken kívül próbálkoztak azzal is, hogy az amiloid lerakódásokat antitestekkel, szérum amiloid P proteinnel vagy más próbamolekulákkal jelöljék meg; ezek a kísérletek a szövetek perifériás részeiben eredményeztek némi szelektivitást, a szövetek belső részeiben azonban csak nagyon gyenge képalkotást biztosítottak.

Előnyös volna tehát, ha rendelkeznék a betegekben lévő amiloid lerakódások kimutatására és mennyiségi meghatározására alkalmas nem-invazív eljárásokra. Előnyös volna továbbá, hatóanyag lennének olyan vegyületeink, amelyek gátolni tudnák az amiloid proteineknek az amiloid lerakódásokat kialakító aggregációját.

A jelen találmány (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

X jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

Y jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált piridilcsoport, ahol a szubsztituált

tituált fenilcsoport és a szubsztituált piridilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: 1-12 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, $-\text{CONHR}''$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$ általános képletű csoport, karboxics csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^1$ általános képletű csoport, nitro-, trifluor-metil-, cianocsoport, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ általános képletű csoport, tetrazolilcsoport, tetrazolil- $(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoport, dekahidroizokinolil-csoport, imidazolilcsoport, imidazolil- $(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoport, tetrazolil- $-\text{CH}=\text{CH}-$, imidazolil- $-\text{CH}=\text{CH}-$ képletű csoport vagy fenilcsoport;

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n mindegyikének értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

R'' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport; és

R' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- vagy fenilcsoport —

és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik.

Az egyik előnyös megoldás értelmében az (I) általános képletű vegyületekben X jelentése szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst hordoz: 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,

trifluor-metil- vagy fenilcsoport.

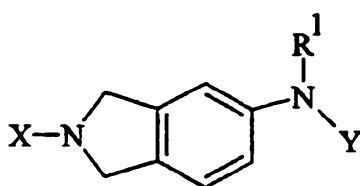
Az egyik előnyös megoldás értelmében az (I) általános képletű vegyületekben Y jelentése szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst hordoz: karboxi-, nitrocsoport, 1-12 szénatomos alkoxics csoport, ciano-, tetrazolilcsoport, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_2NR^1R^2$ általános képletű csoport, trifluor-metil-, imidazolilcsoport, tetrazolil- $(CH_2)_n$ -, imidazolil- $(CH_2)_n$ - általános képletű csoport, tetrazolil- $CH=CH$ - vagy imidazolil- $CH=CH$ - képletű csoport.

Az egyik előnyös megoldás értelmében az (I) általános képletű vegyületekben Y jelentése szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport 1-3 olyan szubsztituenst hordoz, amelyek egyike karboxics csoport.

Az egyik még előnyösebb megoldás értelmében az (I) általános képletű vegyületekben Y jelentése szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens egy a fenilcsoport 2-es helyzetében lévő karboxics csoport.

Az egyik még előnyösebb megoldás értelmében az (I) általános képletű vegyületekben Y jelentése szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport két klóratomot hordoz a fenilcsoport 3-as és 4-es helyzetében.

A találmány tárgyát képezik továbbá olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik



(I)

amelyek képletében

X jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol ha X jelentése szubsztituált fenilcsoport, a szubsztituált fenilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- vagy fenilcsoport;

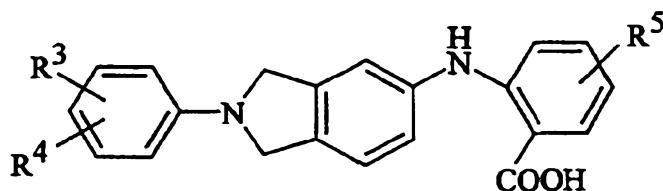
Y jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált piridilcsoport, ahol ha Y jelentése szubsztituált fenilcsoport vagy szubsztituált piridilcsoport, a szubsztituált fenilcsoport vagy a szubsztituált piridilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: karboxi-, nitrocsoport, 1-12 szénatomos alkoxics csoport, ciano-, trifluor-metil-csoport, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_2NR^1R^2$ általános képletű csoport, tetrazolilcsoport, tetrazolil- $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, dekahidroizokinolil-, fenilcsoport, imidazolilcsoport, imidazolil- $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, tetrazolil- $-CH=CH-$ vagy imidazolil- $-CH=CH-$ képletű csoport;

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

n mindegyikének értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, 3, 4

vagy 5.

Különösen előnyösek az olyan (II) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik,



(II)

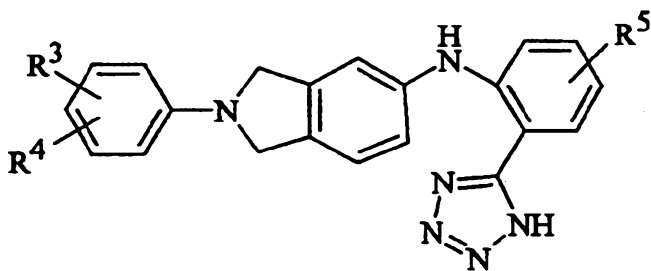
amelyek képletében

R^3 jelentése halogénatom;

R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom; és

R^5 jelentése hidrogén-, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, trifluor-metil-, nitrocsoport vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport.

Az előnyös találmány szerinti vegyületeknek egy másik csoportját az olyan (III) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik alkotják,



(III)

amelyek képletében

R^3 jelentése halogénatom;

R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom; és

R^5 jelentése hidrogén-, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcso-

port, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, trifluor-metil-, nitrocsoport vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá — egyebek mellett — például a következő vegyületek:

- 2-([2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 5-nitro-2-([2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 4-metoxi-5-nitro-2-([2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-5-nitro-benzoesav;
- 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-4-metoxi-5-nitro-benzoesav;
- 2-([2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(4-bifenilil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-

- 5-nitro-benzoészav;
- 2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il-amino)-benzoészav;
- 5-nitro-2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il)-amino]-benzoészav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-benzonitril;
- *N*-[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-*N*-[2-(1-tetrazolil)-fenil]-amin;
- [2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-fenil]-ecetsav;
- 3-[2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-fenil]-propionsav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-6-nitro-benzoészav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-4-nitro-benzoészav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-3-nitro-benzoészav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-5-(metil-szulfonil)-benzoészav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-5-szulfamóil-benzoészav;
- 4-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-izoftálsav;
- 3-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-amino}-ftálsav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-

- amino}-5-(trifluor-metil)-benzoeshav;
- 2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-5-(1-imidazolil)-benzoeshav;
- *N*-[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-
- {2-[(1-tetrazolil)-metil]-fenil}-amin;
- *N*-[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-
- {2-[2-(1-tetrazolil)-etil]-fenil}-amin;
- *N*-[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-
- {2-[2-(1-tetrazolil)-vinil]-fenil}-amin;
- 2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-5-metil-benzoeshav;
- 2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-3-metil-benzoeshav;
- 2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-4-nitro-benzoeshav;
- 2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-3,5-dinitro-benzoeshav;
- 3-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-2-metil-benzoeshav;
- 2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-4-metoksi-benzoeshav;
- 2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-4-propoksi-benzoeshav;
- 4-butoxi-2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-
- 5-il]-amino}-benzoeshav;
- 2-{[2-(3,4-diklor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
- amino}-4-(pentil-oxi)-benzoeshav;

- 2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-4-(hexil-oxi)-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-4-(heptil-oxi)-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-4-(oktil-oxi)-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-4-(nonil-oxi)-benzoesav;
- 4-(decil-oxi)-2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-4-izopropoxi-benzoesav;
- 2-{{2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-
-5-nitro-benzoesav;
- 2-{{2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il}-amino]-5-nitro-benzoesav;
- 2-{{2-(4-bifenilil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-
-5-nitro-benzoesav; és
- 2-{{2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-5-nitro-benzoesav.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá az olyan gyógyszerkészítmények is, amelyek gyógyászatilag elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal együtt egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

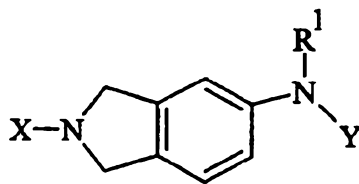
A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás Alzheimer-kór kezelésére, amelynek során egy Alzheimer-kórban szenvedő betegnek beadjuk egy (I) általános képletű vegyület gyógyásza-

tilag hatásos mennyiségét.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy eljárás amiloid proteinek amiloid lerakódásokat eredményező aggregációjának a gátlására, amelynek során az amiloid proteinek aggregációjának a gátlását igénylő betegeknek beadjuk egy (I) általános képletű vegyület olyan mennyiségét, amely gátolja az amiloid proteinek aggregációját.

A találmány tárgyát képezi az előbbieken kívül egy eljárás amiloid lerakódások kimutatására, amelynek során

- a. bejuttatjuk egy betegbe egy jelzett (I) általános képletű vegyületnek



(I)

— amelynek képletében

- X jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;
- Y jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált piridilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport és a szubsztituált piridilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: 1-12 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, -CONHR'', -CONHSO₂R', -SO₂R' általános képletű csoport, karboxics csoport, -CO₂R¹ általános képletű csoport, nitro-, trifluor-

-metil-, cianocsoport, $-NR^1R^2$, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2R^1$, $-SO_2NR^1R^2$ általános képletű csoport, tetrazolilcsoport, tetrazolil- $(CH_2)_n$ - általános képletű csoport, dekahidroizokinolil-csoport, imidazolilcsoport, imidazolil- $(CH_2)_n$ - általános képletű csoport, tetrazolil- $CH=CH$ -, imidazolil- $CH=CH$ - képletű csoport vagy fenilcsoport;

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n mindegyikének értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

R'' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport; és

R' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- vagy fenilcsoport —

vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának detektálható mennyiségét;

b. elegendő időt hagyunk arra, hogy a jelzett kapcsolatba kerüljön az amiloid lerakódásokkal; és

c. detektáljuk az amiloid lerakódásokhoz kapcsolódott jelzett vegyületet.

Az eljárás egyik előnyös megoldása értelmében a beteg Alzheimer-kórban szenved vagy valószínűsíthető, hogy Alzheimer-kórban szenved.

Az eljárás egyik előnyös megoldása értelmében a jelzett vegyület egy radioizotóppal jelzett vegyület.

Az eljárás egyik előnyös megoldása értelmében a jelzett

vegyületet MRI alkalmazásával detektáljuk.

A jelen leírásban alkalmazott "alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportokra vonatkozik. Az alkilcsoportok reprezentatív példái közé — egyebek mellett — a következők tartoznak: metil-, etil-, propil-, izopropil-, izobutil-, butil-, terc-butil-, szek-butil-, pentil- és hexilcsoport.

Előnyösek az 1-6 szénatomos alkilcsoportok.

A jelen leírásban alkalmazott "alkoxics csoport" kifejezés egy oxigénatomhoz kapcsolódó alkilcsoportot jelent. Az alkoxics csoportok reprezentatív példái közé — egyebek mellett — a következők tartoznak: metoxi-, etoxi-, terc-butoxi-, propoxi- és izopropoxics csoport.

A jelen leírásban alkalmazott "halogénatom" kifejezés klór-, fluor-, bróm- és jódatomra vonatkozik.

A jelen leírásban alkalmazott "szubsztituált" jelző azt jelenti, hogy egy molekulában egy vagy több hidrogénatom más atommal vagy atomcsoporttal van helyettesítve. Ilyen szubsztituensek — egyebek mellett — például a következők: hidroxil-, trifluor-metil-, nitro-, aminocsoport, (1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, ciano-, karboxics csoport és (1-6 szénatomos alkoxil)-karbonil-csoport.

A jelen leírásban alkalmazott "szubsztituált fenilcsoport" kifejezés egy olyan fenilcsoportra vonatkozik, amelyben 1-4 hidrogénatomot — előnyösen az előbbieken felsoroltak közül — egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituens helyette-

sít. Ilyenek — egyebek mellett — például a következők: 3-klór-fenil-, 2,6-dibróm-fenil-, 4-nitro-fenil-, 3,4,5-trimeto-xi-fenil- és 3-(dietyl-amino)-fenil-csoport.

A "-" szimbólum egy kovalens kötést jelöl.

A jelen leírásban alkalmazott "gyógyászatiilag elfogadható só, észter, amid és prodrog" kifejezés körébe tartoznak a találmány szerinti vegyületek olyan karboxilátsói, aminosav-addíciós sói, észterei, amidjai és prodrogjai, amelyek egy ésszerű előny/kockázat tartományba esnek, farmakológiailag hatásosak, valamint nemkívánatos toxicitás, irritáció vagy allergiás reakció nélkül érintkezhetnek a betegek testszöveteivel. Ebbe a körbe tartoznak — ahol lehetséges — a találmány szerinti vegyületek zwitterionos formái is. A "sók" kifejezés a találmány szerinti vegyületek viszonylag nemtoxikus, szervetlen és szerves savakkal alkotott savaddíciós sóit jelöli. Ezeket a sókat a vegyületek végső elkülönítése és tisztítása során *in situ* állíthatjuk elő, illetve úgy is előállíthatjuk a sókat, hogy a szabad bázis formájában lévő tisztított vegyületet reagáltatjuk egy alkalmas szerves vagy szervetlen savval, majd az így képződött sót izoláljuk. A reprezentatív sók körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következő sók: hidrobromid-, hidroklorid-, szulfát-, hidrogén-szulfát-, nitrát-, acetát-, oxalát-, valerát-, oleát-, palmitát-, sztearát-, laurát-, borát-, benzoát-, laktát-, foszfát-, tozilát-, citrát-, maleát-, fumarát-, szukcinát-, tartarát-, naftilát-, mezilát-, glükóheptonát-, laktobionát-, lauril-szulfonát-sók stb. A sók magukban foglalhatnak alkálifém- és alkáliföldfém-kationokat, például

nátrium-, kálium-, kalcium- és magnéziumionokat, továbbá nem-toxikus ammónium-, kvaterner ammónium- és amin-kationokat, például tetrametil-ammónium-, metil-amin-, trimetil-amin- és etil-amin-ionokat is [lásd például: S. M. Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. PHARM. SCI., 66, 1-19 (1977)].

A találmány szerinti, gyógyászatilag elfogadható, nemtoxikus észterek reprezentatív példái közé az 1-6 szénatomos alkil-észterek, továbbá az 5-7 szénatomos cikloalkilészterek, valamint az aril-alkil-észterek, — egyebek mellett — például a benzilészterek. Az észterek előnyösen 1-4 szénatomos alkil-észterek. A találmány szerinti vegyületek észtereit szokásos eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány szerinti, gyógyászatilag elfogadható, nemtoxikus amidok reprezentatív példái közé tartoznak azok a vegyületek, amelyek ammóniából, primer 1-6 szénatomos alkil-aminokból és szekunder di(1-6 szénatomos alkil)-aminokból származnak, ahol az alkilcsoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek. A szekunder aminok egy nitrogénatomot tartalmazó, öt- vagy hatta-gú heterociklusos vegyületeket is magukban foglalnak. Az előnyös amidok ammóniából, primer 1-3 szénatomos alkil-aminokból és szekunder di(1-2 szénatomos alkil)-aminokból származnak. A találmány szerinti vegyületek amidjait szokásos eljárásokkal állíthatjuk elő.

A jelen leírásban alkalmazott "prodrug" kifejezés olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek például a vérben történő hidrolízis útján *in vivo* gyorsan átalakulnak a fentiekben megadott általános képletű vegyületekké [lásd például: T. Higuchi and V.

Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; és *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)].

Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek szolvatálatlan vagy gyógyászatilag elfogadható oldószerekkel, például vízzel, etanollal stb. szolvatált formában is lehetnek. A találmány céljait tekintve a szolvatálatlan és a szolvatált formák általában ekvivalensek egymással.

A vegyületekben lévő aszimmetriacentrumok következtében a találmány szerinti vegyületek eltérő sztereoizometrikus formákban is lehetnek. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a vegyületek valamennyi sztereoizometrikus formája és ezek valamennyi keveréke, köztük racém keveréke is a találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány szerinti kimutatási eljárás első lépésében detektálható mennyiségben bevezetünk egy (I) általános képletű jelzett vegyületet egy szövetbe vagy egy beteg szervezetébe. A vegyületet jellemzően egy gyógyszerkészítmény komponenseként alkalmazzuk, és az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert eljárásokkal juttatjuk be a szövetbe vagy a betegbe.

A találmány szerinti eljárások során a vegyületeket orálisan, rectalisan, parenteralisan (intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután úton), intracisternalisan, intravaginalisan, intraperitonealisan, intravesicualisan, lokálisan (porok, kenőcsök vagy cseppek formájában), illetve buccalis vagy nasalis sprayk formájában alkalmazzuk.

A parenteralis injekciós beadásra alkalmas készítmények —

egyebek mellett — például élettanilag elfogadható vizes vagy nemvizes oldatok, diszperziók, szuszpenziók, emulziók, valamint az előbbiek előállítására szolgáló steril porok lehetnek. Alkalmas hordozók — egyebek mellett — például a következők: víz, etanol, poliolok (propilénglikol, polietilénglikol, glicerin stb.), az előbbiek megfelelő keverékei, növényi olajok (például olívaolaj), valamint injekciózható szerves észterek, például etil-oleát. A fluiditást — egyebek mellett — bevonat, például lecitinbevonat, valamint felületaktív anyagok alkalmazásával, illetve a megfelelő szemcseméret fentartásával őrizhetjük meg.

A kompozíciók az előbbieken kívül további komponenseket is tartalmazhatnak, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: adjuvánsok, például tartósító-, nedvesítő-, emulgeáló- és diszpergálószeresek. A mikroorganizmusok hatásának megelőzését különféle antibakteriális és antifungális hatóanyagokkal biztosíthatjuk, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: parabének, klórbutanol, fenol, szorbinsav stb. A kompozíciók kívánt esetben egyéb olyan összetevőket is tartalmazhatnak, amilyenek például az izotóniás szerek, így cukrok vagy nátrium-klorid. Az injektálható gyógyszerformák prolongált abszorpcióját például felszívódást késleltető szerek, például alumínium-monosztearát és zselatin alkalmazásával biztosíthatjuk.

Az orális beadásra alkalmas szilárd dózisformák körébe — egyebek mellett — például a kapszulák, tabletták, pirulák, porok és granulák tartoznak. Az említett szilárd dózisformákban a hatóanyag legalább egy inert, szokásos vivőanyaggal (vagy hor-

dozóval) van összekeverve, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: nátrium-citrát vagy dikalcium-foszfát, vagy (a) töltőanyagok vagy extenderek, például keményítők, laktóz, szacharóz, glükóz, mannit és metakovasav, (b) kötőanyagok, például (karboxi-metil)-cellulóz, alginátok, zselatin, poli(vinil-pirrolidon), szacharóz és akácmézga, (c) nedvesítőszer (humektánsok), például glicerin, (d) szétesést elősegítő szerek (dezintegránsok), például agar-agar, kalcium-karbonát, burgonya- vagy tapiókakeményítő, alginsav, bizonyos komplex szilikátok és nátrium-karbonát, (e) oldódáskésleltetők, például paraffin, (f) felszívódásgyorsítók, például kvaterner ammóniumvegyületek, (g) nedvesítőszer, például cetil-alkohol és glicerin-monosztearát, (h) adszorbensek, például kaolin és bentonit, valamint (i) lubrikánsok, például talkum, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, szilárd polietilén-glikolok, nátrium-lauril-szulfát, valamint az előbbiekek keverékei. A kapszulák, tabletták és pirulák esetében a dózisformák pufferanyagokat is tartalmazhatnak.

Megfelelő vivőanyagok, például laktóz, valamint nagy molekulatömegű polietilén-glikolok stb. alkalmazása esetén az ilyen típusú szilárd kompozíciókat lágy és kemény zselatin kapszulák töltőanyagaiként is felhasználhatjuk.

A szilárd dózisformákat, például a tablettákat, a drazsékat, a kapszulákat, a pirulákat és a granulákat a szakterületen ismert módon bevonattal és héjjal, például bélben oldódó bevonattal is elláthatjuk. Az ilyen kompozíciók bevonatai homályosítószerket is tartalmazhatnak, és a kompozíciókat úgy

is elkészíthetjük, hogy a hatóanyag késleltetett módon a béltraktusnak egy meghatározott részében szabaduljon fel. A kompozíciók beágyazásához polimer anyagokat és viaszokat használhatunk. A hatóanyagot egy vagy több fentiekben említett vivőanyaggal mikrokapszulázhatjuk is.

Az orális beadásra alkalmas folyékony dózisformák körébe — egyebek mellett — a gyógyászatilag elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek tartoznak. A hatóanyag mellett a folyékony dózisformák a szakterületen szokásosan alkalmazott inert hígítókat, például vizet vagy más oldószereket, szolubilizálóanyagokat és emulgeátorokat, például etil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilénglikolt, 1,3-butilénglikolt, *N,N*-dimetil-formamidot, olajokat, különösen gyapotmagolajat, földimogyoró-olajat, kukoricacsíra-olajat, olívaolajat, ricinusolajat és szezámolajat, továbbá glicerint, tetrahidrofurfuril-alkoholt, polietilénglikolokat és szorbitán-zsírsav-észtereket, illetve az előbbiekből álló keverékeket stb. tartalmazhatnak.

Az inert hígítók mellett a kompozíciók adjuvánsokat, például nedvesítőszereket, emulgeáló- és szuszpendálószeret, édesítőanyagokat, ízesítőszereket és illatosítószereket is tartalmazhatnak.

A szuszpenziók a hatóanyagon kívül szuszpendálószeret, például etoxilezett izosztearil-alkoholokat, poli(oxi-etilén)-szorbitot és -szorbitán-észtereket, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agart és tragakant-

mézgát stb., illetve az előbbiekből álló keverékeket tartalmazhatnak.

A rectalis beadásra szolgáló kompozíciók előnyösen kúpok, amelyeket úgy állítunk elő, hogy a találmány szerinti vegyület olyan, alkalmas, nem-irritáló vivőanyagokkal vagy hordozókkal, például kakaóvajjal, polietilénglikollal vagy kúpkészítésre szolgáló viasszal keverjük össze, amelyek normál hőmérsékleten szilárdak, de testhőmérsékleten folyékonyak, és így a rectumban vagy a hüvelyben megolvadva szabaddá teszik a hatóanyagot.

A találmány szerinti vegyületek topikális alkalmazásra szolgáló dózisformái például kenőcsök, porok, sprayk és inhalációs formák lehetnek. A hatóanyagot steril körülmények között az adott készítményformának megfelelő, gyógyászatilag elfogadható hordozókkal és adott esetben prezervatívumokkal, pufferekkel vagy propellánsokkal keverjük össze. A találmány oltalmi körébe tartoznak a szemészeti készítmények, szemkenőcsök, porok és oldatok is.

Az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében a jelzett vegyületet detektálható mennyiségben bejuttatjuk egy betegbe, ezt követően elegendő időt hagyunk arra, hogy a vegyület kapcsolatba kerüljön az amiloid lerakódásokkal, majd a beteg szervezetében lévő jelzett vegyületet nem-invazív módon detektáljuk. Egy másik találmány szerinti megoldás szerint egy jelzett (I) általános képletű vegyületet bejuttatunk egy beteg szervezetébe, ezt követően elegendő időt hagyunk arra, hogy a vegyület kapcsolatba kerüljön az amiloid lerakódásokkal, majd

szövetmintát veszünk a betegtől, és a szövetben lévő jelzett vegyületet a betegtől függetlenül detektáljuk. Egy harmadik megoldás értelmében szövetmintát veszünk egy betegtől, majd egy jelzett (I) általános képletű vegyületet bejuttatunk a szövetmintába. Ezt követően elegendő időt hagyunk arra, hogy a vegyület hozzákapcsolódjon az amiloid lerakódásokhoz, majd detektáljuk a vegyületet.

A jelzett vegyületnek a beteg szervezetébe történő bejuttatását generális vagy lokális beadási módok alkalmazásával hajthatjuk végre. Például a jelzett vegyületet beadhatjuk úgy egy betegnek, hogy a vegyület a test egészébe eljusson. Alternatív módon a jelzett vegyületet bejuttathatjuk egy konkrét szervbe vagy szövetbe. Például az Alzheimer-kór diagnosztizálása vagy a betegség folyamatának nyomon követése céljából az agyban lévő amiloid lerakódások lokalizálására és mennyiségi meghatározására van szükség.

A jelen leírásban alkalmazott "szövet" kifejezés a betegeknek egy testrészét jelöli. Ilyen szövetek — egyebek mellett — például a következők: agy, szív, máj, vérerek és artériák. A detektálható mennyiség egy jelzett vegyület azon mennyiségét jelöli, amely a választott detektálási módszerrel észlelhető. Az ezen a területen jártas szakember könnyen meg tudja határozni, hogy a detektálhatóság biztosításához mekkora mennyiségű jelzett vegyületet kell bejuttatni a beteg szervezetébe. Például a betegnek fokozatosan növekvő mennyiségben adjuk be a jelzett vegyületet, amelynek során a beadott mennyiséget addig növeljük, amíg a választott detektálási módszer már észleli a ve-

gyületet.

A jelen leírásban alkalmazott "beteg" kifejezés emberekre és állatokra vonatkozik. Az ezen a területen jártas szakember számára nem jelent nehézséget annak az időtartamnak a meghatározása sem, ami ahhoz szükséges, hogy egy vegyület kapcsolatba kerüljön az amiloid lerakódásokkal. A szükséges időtartam könnyen meghatározható például oly módon, hogy a betegnek beadjuk egy jelzett (I) általános képletű vegyület detektálható mennyiségét, majd a beadás után különböző időpontokban detektáljuk a jelzett vegyületet. A "jelzett (I) általános képletű vegyület" kifejezés olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyek a molekulaszervezet részeként legalább egy radioaktív elemet tartalmaznak.

A jelen leírásban alkalmazott "kapcsolatba kerül" kifejezés a jelzett vegyület és az amiloid lerakódás közötti kémiai kölcsönhatásra vonatkozik. Az ilyen kapcsolatok például kovalens kötések, ionos kötések, hidrofil-hidrofil kölcsönhatások, hidrofób-hidrofób kölcsönhatások és komplexek lehetnek.

A jelzett vegyületek detektálási lehetőségei az ezen a területen jártas szakember számára jól ismertek. Például a radioizotóppal jelzett vegyületek detektálására — egyebek mellett — mágneses rezonanciás tomográfiát (MRI), a pozitron emissziós tomográfiát (PET) vagy foton emissziós számítógépes tomográfiát (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) alkalmazhatunk. A vegyületbe bevezetendő jelzés a kívánt detektálási módszertől függ. Például ha detektálási eljárásként a PET-et választjuk, a vegyületnek egy olyan pozitron-kibocsátó atommal

kell rendelkeznie, amilyen például a ^{11}C vagy a ^{18}F .

Egy (I) általános képletű vegyületben alkalmas jelzés lehet például egy olyan atom is, amilyen a ^{13}C , a ^{15}N vagy a ^{19}P , amelyeket mágneses rezonanciás tomográfiával (MRI) detektálhatunk [a módszert magmágneses rezonanciaspektroszkópiának (NMR) is nevezik]. Az előbbieken kívül a jelzett (I) általános képletű vegyületeket paramágneses kontrasztanyagok alkalmazásával végzett MRI-vel is detektálhatjuk. A molekulaszervezet részeként radioaktív elemet tartalmazó vegyületeket standard szintetikus eljárásokkal könnyen előállíthatjuk.

A detektálási módszerek egy további példáját a paramágneses elektronrezonancia (electron paramagnetic resonance, EPR) jelenti. Ebben az esetben a szakterületen jól ismert EPR próbákat, például nitroxidokat használhatunk.

Az amiloid lerakódásokat kvantitatív módon is kimutathatjuk, azaz az amiloid lerakódások mennyiségét is meghatározhatjuk.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás amiloid proteinek amiloid lerakódásokat eredményező aggregációjának a gátlására, amelynek során az amiloid proteinek aggregációjának a gátlását igénylő betegeknek beadjuk egy (I) általános képletű vegyület olyan mennyiségét, amely gátolja az amiloid proteinek aggregációját. Az amiloid gátló mennyiséget az ezen a területen jártas szakember könnyen meg tudja határozni, például oly módon, hogy a betegnek az (I) általános képletű vegyületet fokozatosan növekvő mennyiségben adjuk be, ahol a mennyiség növelését addig folytatjuk, amíg az amiloid lerakódások növekedése

csökken vagy leáll. A növekedés sebességét kimutatás/leképezés alkalmazásával értékelhetjük, vagy úgy, hogy szövetmintát veszünk a betegtől, majd a szövetmintában vizsgáljuk az amiloid lerakódásokat.

Az amiloid proteinek aggregációjának gátlását igényelő betegek olyan betegségeken szenvedő betegek, amely betegségeken az amiloid proteinek aggregálódnak. Ilyen betegségek — egyebek mellett — például a következők: máltai láz (földközi-tengeri láz), Muckle-Well-szindróma, idiopathicus myeloma, amyloid neuropathia, amyloid cardiomyopathia, szisztémás senilis amyloidosis, Alzheimer-kór, Down-szindróma, surlókór (birka/kecske kergékór, srapie), Creutzfeldt-Jacob-kór, kurru, Gerstmann-Straussler-Scheinker-szindróma, pajzsmirigy medullaris carcinoma, izolált atrialis amyloid, β_2 -mikroglobulin amiloid dializált betegekben, zárványtest myositis, β_2 -amiloid lerakódások izomsorvasdásos betegségben, sarlósejtes anaemia, Parkinson-kór, valamint Langerhans-szigetek II. típusú diabetes insulinoa.

A találmány tárgyát képezik az olyan, jelzett (I) általános képletű vegyületek is, amelyekben egy vagy több atomot egy radioizotóp helyettesít. A radioizotóp bármilyen radioizotóp lehet. Előnyösek azonban a következők: ^3H , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{11}C és ^{18}F . Az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, hogy hogyan lehet egy radioizotópot egy vegyületbe bevezetni. Például előállítunk egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben egy szénatom ^{11}C vagy ^{14}C , és így a vegyület már egy jelzett vegyület.

A találmány szerinti vegyületeket körülbelül 0,1 mg és kö-

rülbelül 1000 mg napi dózisban adjuk be a betegeknek. Egy körülbelül 70 kg testtömegű normál felnőtt ember esetén egy körülbelül 0,01 mg/testtömeg-kg/nap és körülbelül 100 mg/testtömeg-kg/nap közötti dózis elegendő. Az alkalmazott konkrét dózis azonban ettől eltérő is lehet. Például a dózist számos tényező befolyásolja, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: a beteg igénye, a kezelendő állapot súlyossága, valamint az alkalmazott vegyület farmakológiai aktivitása. Egy konkrét beteg esetén az optimális dózisok meghatározási lehetőségei az ezen a területen jártas szakember számára jól ismertek.

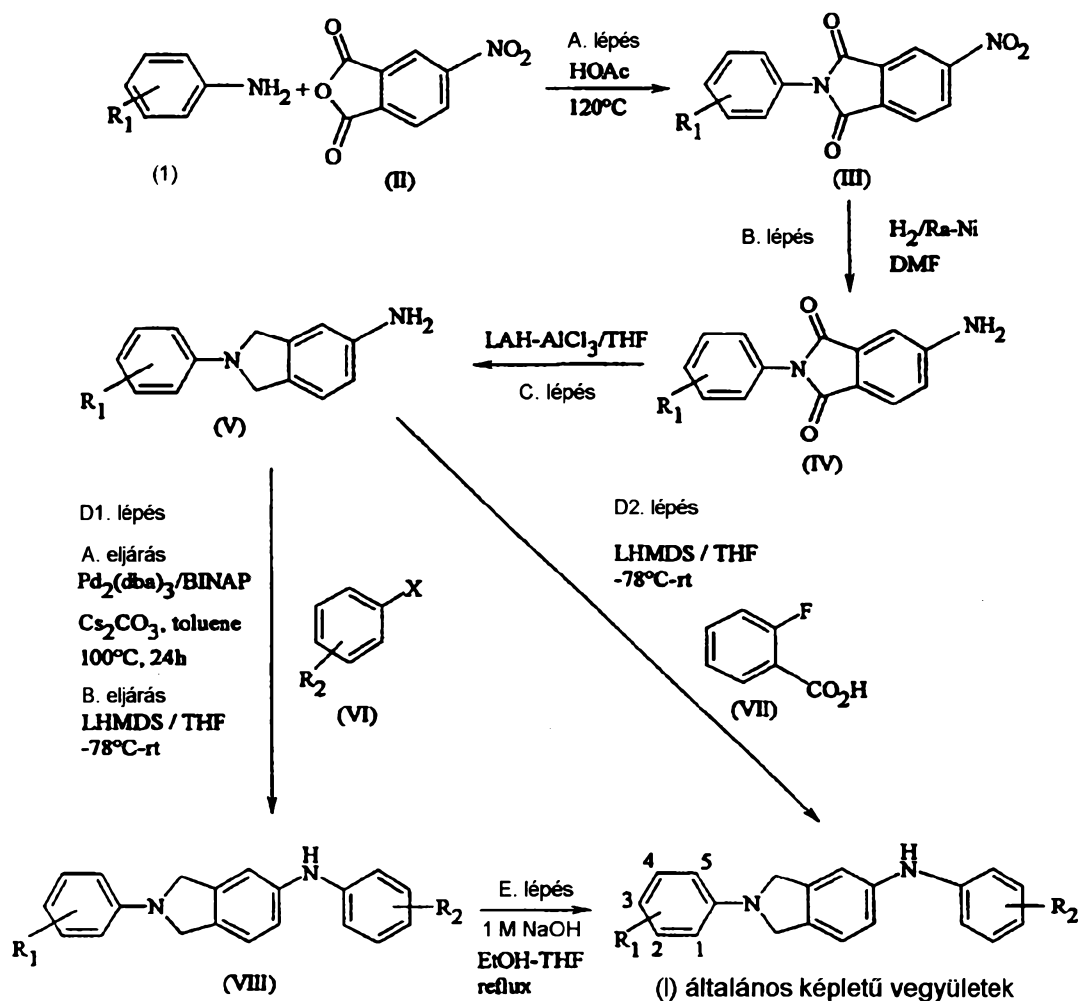
Az alábbi példák az egyedi találmány szerinti megoldások illusztrálására szolgálnak. A példák a találmánynak a szabadalmi igénypontokban meghatározott oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

PÉLDÁK

Az (I) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlalon bemutatott eljárásokkal állíthatjuk elő. Egy megfelelően szubsztituált (1) általános képletű anilint és egy (II) képletű 5-nitro-izobenzofurán-1,3-diont vagy más, hasonlóan szubsztituált furánt ecetsavban melegítve a megfelelő (III) általános képletű ftálimidet állítjuk elő. A (III) általános képletű vegyületet standard hidrogénezési körülmények között, például Raney-nikkel/*N,N*-dimetil-formamid alkalmazásával egy (IV) általános képletű ftálimiddé redukáljuk. A (IV) általános képletű ftálimidet standard redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidrid alkalmazásával egy (V) általános képletű aminná redu-

káljuk. Az (V) általános képletű vegyületet a Buchwald-reakció [J. F. Hartwig, *ANGEW. CHEM. INT. ED.*, 37, 2046-2067 (1998)] körülményei között átalakíthatjuk egy (VIII) általános képletű vegyületté, amelynek során egy (V) általános képletű vegyületet és különféle (VI) általános képletű szubsztituált 2-bróm-benzoesav-metil-észtereket cézium-karbonát, trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0) és (S)-{2,2'-bisz[di(*p*-tolil)-foszfino]-1,1'-binaftil} (BINAP) jelenlétében reagáltatunk (A. eljárás). A (VIII) általános képletű vegyületeket ezenkívül úgy is előállíthatjuk, hogy egy (V) általános képletű vegyületet és különféle (VI) általános képletű szubsztituált 2-fluor-benzoesav-metil-észtereket lítium-dimetil-bisz(trimetil-szilil)-amid (LHMDS) jelenlétében reagáltatunk (B. eljárás). A (VIII) általános képletű vegyület ezt követő, standard körülmények között, például vizes nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával végzett elszappanosítása egy kívánt (I) általános képletű szubsztituált izoindolint eredményez. Az (V) általános képletű vegyületeket ezenkívül közvetlenül is átalakíthatjuk egy (I) általános képletű vegyületté, ha az (V) általános képletű vegyületet LHMDS jelenlétében a (VII) képletű 2-fluor-benzoesavval reagáltatjuk.

1. reakcióvázlat



1. PÉLDA

A 2-([2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav előállítása

A. lépés: az 5-nitro-2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-izoindol-1,3-dion előállítása

91,62 g (0,50 mol) 2,3,4-trimetoxi-anilin, 96,56 g (0,5 mol) 5-nitro-izobenzofurán-1,3-dion és 1000 ml ecetsav keverékét 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Le-

hűlés után a csapadékot kiszűrtük, majd 1 liter vízzel, 1,5 liter 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 1 liter vízzel mostuk. Az így nyert csapadékot forró metanollal trituráltuk, kiszűrtük, majd 16 órán keresztül vákuumkemencében 67 °C-on szárítottuk. Sárga, szilárd anyag formájában és 144,0 g (0,40 mol) mennyiségben (80 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 245-247 °C.

Elementáranalízis $C_{17}H_{14}N_2O_4$ összegképletre:

számított (%): C 56,98; H 3,94; N 7,82;

talált (%): C 56,80; H 4,08; N 7,80.

B. lépés: az 5-amino-2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-izoindol-1,3-dion előállítása

89,0 g (0,25 mol) 5-nitro-2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-izoindol-1,3-dion, 1,25 liter tetrahydrofuran, 1,25 liter metanol és 100 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékét 12 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 28 °C → 36 °C hőmérsékleten [$\Delta P = 51,7$ kPa (7,5 psi)] redukáltuk. Ezt követően a reakciókeveréket szűrtük, a szűrletet vákuumban betöményítettük, majd a maradékot vákuumkemencében 16 órán keresztül 67 °C-on szárítottuk. Szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 81,6 g (0,25 mol) mennyiségben (85 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: > 280 °C.

Elementáranalízis $C_{17}H_{16}N_2O_5$ összegképletre:

számított (%): C 62,09; H 4,92; N 8,52;

talált (%): C 61,71; H 4,94; N 8,48.

C. lépés: a [2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amin előállítása

183 ml (182,75 mmol) 1 M tetrahydrofurános lítium-alumínium-hidrid és 100 ml tetrahydrofurán szuszpenzióját $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtöttük, ezt követően lassan hozzáadtuk 8,12 g (60,92 mmol) alumínium-klorid 200 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát, majd a keveréket 10 percen keresztül kevertettük. A hőmérsékletet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emeltük, majd a keverékhez lassan, részletekben hozzáadtuk 20,0 g (60,92 mmol) 5-amino-2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-izoindol-1,3-dion 500 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 3 órán keresztül kevertettük, miközben a hőmérsékletet szobahőmérsékletre növeltük. Ezt követően a reakciókeveréket visszahűtöttük $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, majd előbb 33 ml 25 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat, ezt követően pedig 7,3 ml víz óvatos hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően Celite[®] rétegen szűrtük, a szűrletet betöményítettük, majd a maradékot vákuumkemencében 16 órán keresztül $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on szárítottuk. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 10,8 g (35,96 mmol) mennyiségben (59 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: $213\text{--}215\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Elementáranalízis $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,14\text{ H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 67,41; H 6,75; N 9,25;

talált (%): C 67,03; H 6,62; N 8,98.

D1. lépés: a metil-2-([2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino)-benzoát előállítás

1,2 g (4,0 mmol) [2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amin, 0,72 g (3,3 mmol) metil-2-bróm-benzoát, 1,52 g (4,7 mmol) cézium-karbonát, 91 mg (0,1 mmol) trisz-

(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0), 102 mg (0,15 mmol) 98 %-os (S)-{2,2'-bisz[di(p-tolil)-foszfino]-1,1'-binaftil} [(S)-tol-BINAP] (L/Pd = 1,5) és 30 ml vízmentes toluol keverékét nitrogénatmoszféra alatt 24 órán keresztül 100 °C-on melegítettük. Lehűlés után a reakciókeveréket meghígítottuk dietil-éterrel, a keveréket Celite® rétegen szűrtük, a szűrőréteget dietil-éterrel mostuk, majd a szűrletet szárazra pároltuk. A barna maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ennek eredményeként 80 %-os kitermeléssel 1,39 g (3,2 mmol) kívánt terméket nyertünk. Olvadáspont: 128-129 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{26}N_2O_5$ összegképletre:

számított (%): C 69,11; H 6,03; N 6,45;

talált (%): C 69,39; H 5,99; N 6,13.

**E. lépés: a 2-{[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-
-izoindol-5-il]-amino}-benzoesav előállítása**

1,30 g (2,99 mmol) metil-2-{[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-benzoát és 20,0 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldat 5,0 ml etanol és 20 ml tetrahidrofuran elegyével készített oldatát 16 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően az oldószert vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig meghígítottuk vízzel. A vizes keveréket tömény sósavval pH 1-ig megsavanyítottuk. A képződött csapadékot kiszűrtük, ezt követően 4:1 térfogatarányú forró metanol/víz oldószerkeverékkel trituráltuk, majd 16 órán keresztül vákuumkemencében szárítottuk. Barna, szilárd anyag formájában

és 0,96 g (2,28 mmol) mennyiségben (76 %-os kitermeléssel) nyertük az 1. példa szerinti címvegyületet. Olvadáspont: 194-195 °C.

Elementáranalízis $C_{24}H_{24}N_2O_5$ összegképletre:

számított (%): C 68,56; H 5,75; N 6,66;

talált (%): C 68,19; H 5,57; N 6,47.

2. PÉLDA

Az 5-nitro-2-([2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino)-benzoésav előállítása

1,81 g (6,03 mmol) [2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amin, 1,49 g (6,02 mmol) metil-2-bróm-5-nitro-benzoát, 2,75 g (8,44 mmol) cézium-karbonát, 166 mg (0,18 mmol) trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0), 184 mg (0,27 mmol) 98 %-os (S)-{2,2'-bisz[di(p-tolil)-foszfino]-1,1'-binaf-til} [(S)-tol-BINAP] (L/Pd = 1,5) és 30 ml vízmentes toluol keverékét nitrogénatmoszféra alatt 48 órán keresztül 100 °C-on melegítettük. Lehűlés után a reakciókeveréket meghígítottuk di-etil-éterrel, a keveréket Celite[®] rétegen szűrtük, a szűrőréteget dietil-éterrel mostuk, majd a szűrletet szárazra pároltuk. A 6,3 g barna maradékot feloldottuk 10 ml etanol és 20 ml tetrahidrofuran elegyében, az oldathoz hozzáadtunk 40 ml 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd a reakciókeveréket 16 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően az oldószeret vákuumban eltávolítottuk. A maradékot tömény sósavval pH 3-ig megsavanyítottuk, a képződött csapadékot kiszűrtük, 4:1 térfogatarányú forró metanol/víz oldószerkeleggyel trituráltuk,

majd vákuumkemencében 16 órán keresztül szárítottuk. Sárga, szilárd anyag formájában és 1,8 g (3,87 mmol) mennyiségben (64 %-os kitermeléssel) nyertük a 2. példa szerinti címvegyületet. Olvadáspont: > 220 °C.

Elementáranalízis $C_{24}H_{23}N_3O_7 \cdot 0,71 H_2O$ összegképletre:
 számított (%): C 60,27; H 5,15; N 8,79;
 talált (%): C 59,88; H 4,90; N 8,42.

3. PÉLDA

A 4-metoxi-5-nitro-2-([2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino)-benzoésav előállítása

535 mg (1,78 mmol) [2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amin 15 ml tetrahidrofuránnal készített és -78 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 3,56 ml (3,56 mmol) 1 M tetrahidrofurános lítium-dimetil-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatot (LHMDS). A reakciókeveréket 10 percen keresztül -78 °C-on kevertettük, ezt követően cseppenként hozzáadtuk 408 mg (1,78 mmol) metil-2-fluor-4-metoxi-5-nitro-benzoát 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd 30 percen keresztül -78 °C-on folytattuk a keverést. A reakciókeveréket fokozatosan szobahőmérsékletre melegítettük, ezt követően 2 órán keresztül nitrogénatmoszféra alatt kevertettük, majd meghígítottuk etil-acetáttal, végül pedig 5 M sósavoldattal pH 3-ig megsavanyítottuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük. A barna maradékot feloldottuk 20 ml etanol és 40 ml tetrahidrofurán elegyében, az oldathoz hozzáadtunk 50 ml 5 M

vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd a reakciókeveréket 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően az oldószert eltávolítottuk, a maradékot pedig tömény sósavval pH 3-ig megsavanyítottuk. A csapadékot kiszűrtük, 2:1 térfogatarányú forró metanol/víz oldószereleggyel trituráltuk, majd vákuumkemencében 16 órán keresztül szárítottuk. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 550 mg (1,11 mmol) mennyiségben (62 %-os kitermeléssel) nyertük a 3. példa szerinti címvegyületet. Olvadáspont: > 200 °C.

Elementáranalízis $C_{25}H_{25}N_8 \cdot 0,42 H_2O$ összegképletre:
 számított (%): C 59,09; H 5,18; N 8,35;
 talált (%): C 59,30; H 4,80; N 8,24.

4. PÉLDA

A 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]- -amino)-benzoesav előállítása

A. lépés: a 2-(3,4-diklór-fenil)-5-nitro-izoindol-1,3-dion előállítása

A címvegyületet 48,6 g (0,3 mol) (3,4-diklór-fenil)-aminból és 57,9 g (0,3 mol) 5-nitro-izobenzofurán-1,3-dionból, 50 ml ecetsavban, az 1. példa A. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Sárga, szilárd anyag formájában és 72,6 g 0,22 mol) mennyiségben (72 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 210-211 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_6N_2O_4Cl_2$ összegképletre:
 számított (%): C 49,88; H 1,79; N 8,31;
 talált (%): C 49,71; H 1,87; N 8,34.

**B. lépés: az 5-amino-2-(3,4-diklór-fenil)-izoindol-1,3-dion
előállítás**

A címvegyületet az 1. példa B. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő, amelynek során 0,8 liter tetrahydrofuranban 106,9 g (0,32 mol) 2-(3,4-diklór-fenil)-5-nitro-izoindol-1,3-diont 5 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 20 °C → 76 °C [$\Delta P = 65,5$ kPa (9,5 psi)] hőmérsékleten redukáltunk. Sárga, szilárd anyag formájában és 80,0 g (0,26 mol) mennyiségben (81 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 255-257 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 54,74; H 2,63; N 9,12;

talált (%): C 54,59; H 2,65; N 9,57.

D1. lépés: a [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amin előállítás

A címvegyületet 1000 ml tetrahydrofuranban 15,0 g (0,49 mol) 5-amino-2-(3,4-diklór-fenil)-izoindol-1,3-dionból, 6,51 g (0,049 mol) alumínium-kloridból és 5,56 g (0,147 mol) lítium-alumínium-hidridből, az 1. példa C. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Cserszínű, szilárd anyag formájában és 12,23 g (0,044 mol) mennyiségben (90 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 207-209 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_{12}N_2Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 60,23; H 4,33; N 10,03;

talált (%): C 59,91; H 4,36; N 9,90.

C. lépés: a 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-benzoesav előállítás

A címvegyületet 80 ml vízmentes toluolban 4,04 g (14,47 mmol) [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-aminból, 2,59 g (12,06 mmol) metil-2-bróm-benzoátból, 5,50 g (16,88 mmol) cézium-karbonátból, 331 mg (0,36 mmol) trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0) reagensből és 368 mg (0,54 mmol) 98 %-os (S)-{2,2'-bisz[di(*p*-tolil)-foszfino]-1,1'-binaftil} [(S)-tol-BINAP] reagensből (L/Pd = 1,5), valamint 20 ml etanol és 40 ml tetrahidrofurán elegyében 100 ml 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával, a 2. példában ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Barna, szilárd anyag formájában és 3,11 g (7,79 mmol) mennyiségben (54 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: > 210 °C.

Elementáranalízis C₂₁H₁₆N₂O₂Cl₂ összegképletre:

számított (%): C 63,17; H 4,04; N 7,02; Cl 17,76;

talált (%): C 63,31; H 3,94; N 6,73; Cl 17,75.

5. PÉLDA

A 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-5-nitro-benzoésav előállítása

A címvegyületet 80 ml vízmentes toluolban 3,00 g (10,75 mmol) [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-aminból, 2,67 g (10,57 mmol) metil-2-bróm-5-nitro-benzoátból, 4,90 g (15,04 mmol) cézium-karbonátból, 295 mg (0,32 mmol) trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0) reagensből és 328 mg (0,48 mmol) 98 %-os (S)-{2,2'-bisz[di(*p*-tolil)-foszfino]-1,1'-binaftil} [(S)-tol-BINAP] reagensből (L/Pd = 1,5), valamint 40 ml etanol és 100 ml tetrahidrofurán elegyében 100 ml 5 M vizes



nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával, a 2. példában ismertett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Barna, szilárd anyag formájában és 3,64 g (8,19 mmol) mennyiségben (76 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: > 222 °C.

Elementáranalízis $C_{21}H_{15}N_3O_4Cl_2 \cdot 0,1 H_2O \cdot 0,25 MeOH$ összegképletre:

számított (%): C 56,21; H 3,60; N 9,25;

talált (%): C 56,54; H 3,74; N 8,86.

6. PÉLDA

A 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino)-4-metoxi-5-nitro-benzoésav előállítása

A címvegyületet 50 ml vízmentes toluolban 801 mg (2,87 mmol) [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-aminból, 5,74 ml (5,74 mmol) 1 M tetrahidrofurános LHDMS-oldatból és 658 mg (2,87 mmol) metil-2-fluor-4-metoxi-5-nitro-benzoátból, valamint 20 ml etanol és 40 ml tetrahidrofurán elegyében 100 ml 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldat alkalmazásával, a 3. példában ismertett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Barna, szilárd anyag formájában és 1,07 g (2,26 mmol) mennyiségben (79 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: > 230 °C.

Elementáranalízis $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 55,71; H 3,61; N 8,86;

talált (%): C 55,43; H 3,57; N 8,80.

7. PÉLDA

A 2-{ [2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}- -benzoesav előállítása

A. lépés: a 2-(3-klór-fenil)-5-nitro-izoindol-1,3-dion előállítása

31,89 g (0,25 mol) 3-klór-anilin, 48,28 g (0,250 mol) 5-nitro-izobenzofurán-1,3-dion és 800 ml ecetsav keverékét 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt (130-140 °C-on) forraltuk. Lehűlés után a csapadékot kiszűrtük, majd 650 ml vízzel, 330 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 500 ml vízzel mostuk. Fehér, szilárd anyag formájában és 61,01 g (0,202 mol) mennyiségben (81 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 210-212 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_6N_2O_4Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 55,56; H 2,33; N 9,26;

talált (%): C 55,78; H 1,69; N 9,15.

B. lépés: az 5-amino-2-(3-klór-fenil)-izoindol-1,3-dion előállítása

60,94 g (0,20 mol) 2-(3-klór-fenil)-5-nitro-izoindol-1,3-dion és 1,2 liter *N,N*-dimetil-formamid keverékét 60 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 22 °C → 28 °C hőmérsékleten [$\Delta P = 41,4$ kPa (6,0 psi)] redukáltuk. Ezt követően a reakciókeveréket szűrtük, a szűrletet vákuumban betöményítettük, majd a maradékot vákuumkemencében 18 órán keresztül 60 °C-on szárítottuk. Zöld, szilárd anyag formájában és 54,31 g (0,20 mol) mennyiségben (99 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 203-205 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 61,66; H 3,33; N 10,27;

talált (%): C 61,27; H 3,40; N 9,98.

**C. lépés: a [2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-
-amin előállítása**

4,17 g (0,110 mol) lítium-alumínium-hidrid 150 ml tetrahidrofuránnal készített és $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött szuszpenziójához lassan hozzáadtuk 4,89 g (0,037 mol) alumínium-klorid 200 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a keveréket 10 percen keresztül kevertettük. A hőmérsékletet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emeltük, 10 percen át folytattuk a keverést, majd a keverékhez lassan, cseppenként hozzáadtuk 10 g (0,037 mol) 5-amino-2-(3-klór-fenil)-izoindol-1,3-dion 300 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 3 órán keresztül kevertettük, miközben a hőmérsékletet szobahőmérsékletre növeltük. Ezt követően a reakciókeveréket visszahűtöttük $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, majd előbb 20 ml 30 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat, ezt követően pedig 40 ml víz óvatos hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket Celite[®] rétegen szűrtük, a szűrletet betöményítettük, majd a maradékot vákuumkemencében 16 órán keresztül $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on szárítottuk. Világosbarna, szilárd anyag formájában és 5,24 g (0,021 mol) mennyiségben (58 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: $178\text{--}186\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Elementáranalízis $C_{14}H_{12}N_2Cl_2 \cdot 0,11\text{ H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított (%): C 68,16; H 5,40; N 11,36;

talált (%): C 63,33; H 5,46; N 10,96.

D2. lépés: a 2-{{2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-benzoesav előállítása

3 g (0,012 mol) [2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amin 100 ml tetrahidrofuránnal készített és -78 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 36,78 ml (36,78 mmol) 1 M tetrahidrofurános lítium-dimetil-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatot (LHDMS). A reakciókeveréket 10 percen keresztül -78 °C-on kevertettük, majd cseppenként hozzáadtuk 1,72 g (0,012 mol) 2-fluor-benzoesav 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az oldatot egy órán keresztül -78 °C-on kevertettük, ezt követően fokozatosan szobahőmérsékletre melegítettük, majd 16 órán át kevertettük, végül pedig betöményítettük. A maradékot 100 ml 3 M sósavoldattal megsavanyítottuk, majd háromszor 150 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékként kapott barna, szilárd anyagot feloldottuk 25 ml metanolban, az oldatot 10 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a termék kicsapásához vizet adtunk hozzá. A terméket kiszűrtük, majd 400 ml 1:4 térfogatarányú metanol/víz oldószerkeleggyel mostuk. Barna, szilárd anyag formájában és 1,02 g (2,80 mmol) mennyiségben (23 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 209-212 °C.

Elementáranalízis $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,29 \text{ mol } H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 68,16; H 4,79; N 7,57;

talált (%): C 67,76; H 4,56; N 7,83.

8. PÉLDA

A 2-{[2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}- -benzoesav előállítása

A. lépés: a 2-(4-klór-fenil)-5-nitro-izoindol-1,3-dion előállítása

A címvegyületet 300 ml ecetsavban 19,14 g (0,150 mol) 4-klór-anilinból és 28,97 g (0,150 mol) 5-nitro-izobenzofurán-1,3-dionból, az 1. példa A. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Narancssárga, szilárd anyag formájában és 42,49 g (0,140 mol) mennyiségben (94 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 198-200 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_6N_2O_4Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 55,56; H 2,33; N 9,26;

talált (%): C 55,52; H 1,74; N 8,90.

B. lépés: az 5-amino-2-(4-klór-fenil)-izoindol-1,3-dion előállítása

A címvegyületet az 1. példa B. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően úgy állítottuk elő, hogy 41,68 g (0,138 mol) 2-(4-klór-fenil)-5-nitro-izoindol-1,3-dion és 1,0 liter *N,N*-dimetil-formamid keverékét 40 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 20 °C → 27 °C hőmérsékleten [$\Delta P = 196,5$ kPa (28,5 psi)] redukáltuk. Zöld, szilárd anyag formájában és 40,13 g (0,147 mol) mennyiségben (107 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 228-230 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2 \cdot 0,34 H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 60,31; H 3,50; N 10,05;

talált (%): C 59,92; H 4,05; N 11,01.

**C. lépés: a [2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-
-amin előállítása**

A címvegyületet 650 ml tetrahidrofuránban 10,0 g (0,037 mol) 5-amino-2-(4-klór-fenil)-izoindol-1,3-dionból, 4,89 g (0,037 mol) alumínium-kloridból és 4,17 g (0,110 mol) lítium-alumínium-hidridből, az 1. példa C. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Barna, szilárd anyag formájában és 6,39 g (0,026 mol) mennyiségben (71 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 204-210 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_{12}N_2Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 68,72; H 5,35; N 11,45;

talált (%): C 68,54; H 5,39; N 11,16.

D2. lépés: a 2-{[2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-benzoesav előállítása

A címvegyületet 200 ml tetrahidrofuránban 3 g (0,012 mol) [2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-aminból, 36,78 ml (36,78 mmol) 1 M tetrahidrofurános lítium-dimetil-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatból és 1,72 g (0,012 mol) 2-fluor-benzoesavból, az 1. példa D2. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Barna, szilárd anyag formájában és 1,26 g (0,003 mol) mennyiségben (28 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 210-212 °C.

Elementáranalízis $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,11 \text{ mol } H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 68,76; H 4,73; N 7,64;

talált (%): C 68,39; H 4,47; N 7,76.

9. PÉLDA

A 2-([2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]- -amino)-benzoesav előállítása

A. lépés: a 2-(3,4-dimetil-fenil)-5-nitro-izoindol-1,3-dion előállítása

A címvegyületet 500 ml ecetsavban 30,30 g (0,250 mol) 3,4-dimetil-anilinból és 48,28 g (0,250 mol) 5-nitro-izobenzofurán-1,3-dionból, a 7. példa A. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Sárga, szilárd anyag formájában és 63,37 g (0,234 mol) mennyiségben (94 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 173-174 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_6N_2O_4Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 64,86; H 4,08; N 9,45;

talált (%): C 64,87; H 3,74; N 9,39.

B. lépés: az 5-amino-2-(3,4-dimetil-fenil)-izoindol-1,3-dion előállítása

A címvegyületet a 7. példa B. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően úgy állítottuk elő, hogy 63,37 g (0,213 mol) 2-(3,4-dimetil-fenil)-5-nitro-izoindol-1,3-dion és 1,0 liter *N,N*-dimetil-formamid keverékét 50 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 22 °C → 32 °C hőmérsékleten [$\Delta P = 33,1$ kPa (4,8 psi)] redukáltuk. Barna, szilárd anyag formájában és 57,67 g (0,217 mol) mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 215-218 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2 \cdot 0,06 H_2O$ összegképletre:

számított (%): C 71,87; H 5,32; N 10,48;

talált (%): C 71,49; H 5,17; N 10,49.

C. lépés: a [2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amin előállítása

A címvegyületet 725 ml tetrahydrofuranban 7,5 g (0,028 mol) 5-amino-2-(3,4-dimetil-fenil)-izoindol-1,3-dionból, 3,75 g (0,028 mol) alumínium-kloridból és 3,19 g (0,084 mol) lítium-alumínium-hidridből, a 7. példa C. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Világosbarna, szilárd anyag formájában és 4,69 g (0,020 mol) mennyiségben (70 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 152-155 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_{12}N_2Cl_2 \cdot 0,09 H_2O$ összegképletre:
számított (%): C 80,09; H 7,64; N 11,67;
talált (%): C 79,72; H 7,45; N 11,49.

D2. lépés: a 2-{[2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-benzoesav előállítása

A címvegyületet 200 ml tetrahydrofuranban 4 g (0,017 mol) [2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-aminból, 50,34 ml (50,34 mmol) 1 M tetrahydrofurános lítium-dimetil-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatból és 2,35 g (0,017 mol) 2-fluor-benzoesavból, a 7. példa D2. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Barna, szilárd anyag formájában és 2,95 g (0,008 mol) mennyiségben (49 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 198-202 °C.

Elementáranalízis $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,52 mol H_2O$ összegképletre:
számított (%): C 75,11; H 6,31; N 7,62;
talált (%): C 74,73; H 6,02; N 7,75.

10. PÉLDA

A 2-[[2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1H- -izoindol-5-il]-amino]-benzoesav előállítása

A. lépés: a 2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-5-nitro- -izoindol-1,3-dion előállítása

A címvegyületet 500 ml ecetsavban 48,89 g (0,250 mol) 5-amino-2-klór-benzotrifluoridból és 48,28 g (0,250 mol) 5-nitro-izobenzofurán-1,3-dionból, a 7. példa A. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 84,4 g (0,222 mol) mennyiségben (90 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 165-168 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_6N_2O_4Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 48,61; H 1,63; N 7,56;

talált (%): C 48,50; H 1,29; N 7,37.

B. lépés: az 5-amino-2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]- -izoindol-1,3-dion előállítása

A címvegyületet a 7. példa B. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően úgy állítottuk elő, hogy 55,88 g (0,150 mol) 2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-5-nitro-izoindol-1,3-dion és 1,0 liter *N,N*-dimetil-formamid keverékét 11,5 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 27 °C hőmérsékleten [$\Delta P = 31,0$ kPa (4,5 psi)] redukáltuk. Sárga, szilárd anyag formájában és 56,60 g (0,166 mol) mennyiségben (> 100 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 198-201 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_8N_2O_2Cl_2 \cdot 0,42$ mol H_2O összegképletre:

számított (%): C 51,73; H 2,56; N 8,04;

talált (%): C 52,12; H 2,70; N 7,62.

**C. lépés: a {2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-
-1H-izoinol-5-il}-amin előállítása**

A címvegyületet 700 ml tetrahydrofuranban 7,5 g (0,022 mol) 5-amino-2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-izoinol-1,3-dionból, 2,94 g (0,022 mol) alumínium-kloridból és 2,51 g (0,066 mol) lítium-alumínium-hidridből, a 7. példa C. lépésében ismerttetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Sárga, szilárd anyag formájában és 5,78 g (0,018 mol) mennyiségben (84 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 148-151 °C.

Elementáranalízis $C_{14}H_{12}N_2Cl_2 \cdot 0,26 \text{ mol } H_2O$ összegképlet-re:

számított (%): C 56,76; H 3,98; N 8,83;

talált (%): C 56,42; H 3,79; N 8,43.

D2. lépés: a 2-[{2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1H-izoinol-5-il}-amino]-benzoesav előállítása

A címvegyületet 200 ml tetrahydrofuranban 1,75 g (0,006 mol) {2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1H-izoinol-5-il}-aminból, 16,80 ml (16,80 mmol) 1 M tetrahydrofurános lítium-dimetil-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatból és 0,79 g (0,006 mol) 2-fluor-benzoesavból, a 7. példa D2. lépésében ismerttetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Barna, szilárd anyag formájában és 0,690 g (0,002 mol) mennyiségben (28 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 229-233 °C.

Elementáranalízis $C_{22}H_{17}N_3O_5Cl_2 \cdot 0,47 \text{ mol } H_2O$ összegképre:

számított (%): C 59,88; H 3,87; N 6,35;

talált (%): C 59,48; H 3,81; N 6,60.

11. PÉLDA

A 2-{[2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-benzoeshav előállítás

D2. lépés: a 2-{[2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-benzoeshav előállítás

2 g (0,008 mol) 7. példa C. lépésben nyert [2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amin 100 ml tetrahidrofuránal készített és $-78^\circ C$ -ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 24,51 ml (24,51 mmol) 1 M tetrahidrofurános lítium-dimetil-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatot (LHDMS). A reakciókeveréket 10 percen keresztül $-78^\circ C$ -on kevertettük, majd cseppenként hozzáadtuk 1,51 g (0,008 mol) 2-fluor-5-nitro-benzoeshav 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az oldatot egy órán keresztül $-78^\circ C$ -on kevertettük, ezt követően fokozatosan szobahőmérsékletre melegítettük, majd 16 órán át kevertettük, végül pedig betöményítettük. A maradékot 100 ml 3 M sósavoldattal megsavanyítottuk, majd a képződött szilárd anyagot kiszűrtük, 10 tömeg%-os sósavoldattal mostuk, végül vákuumban szárítottuk. A barna, szilárd anyagot metanol és víz alkalmazásával átkristályosítottuk, amelynek eredményeként barna, szilárd anyag formájában és 0,250 g (0,0006 mol) mennyiségben (7,5 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: színvál-

tozás 130 °C-nál, 260 °C-ig nem olvadt meg.

Elementáranalízis $C_{21}H_{16}N_3O_4Cl \cdot 0,24 \text{ mol } H_2O$ összegképlet-re:

számított (%): C 60,90; H 4,01; N 10,75;

talált (%): C 60,91; H 4,01; N 9,75.

A következő vegyületeket az előbbi példákban ismertetett általános eljárások alkalmazásával állítottuk elő.

12. PÉLDA

2-([2-(3,4-Dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino)- -5-nitro-benzoészav

Olvadáspont: > 280 °C.

Elementáranalízis $C_{23}H_{21}N_3O_4$ összegképletre:

számított (%): C 68,26; H 5,27; N 10,38;

talált (%): C 67,87; H 5,17; N 10,29.

13. PÉLDA

2-[(2-Fenil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)-amino]-benzoészav

Olvadáspont: 220-224 °C.

Elementáranalízis $C_{21}H_{18}N_2O_4$ összegképletre:

számított (%): C 75,97; H 5,52; N 8,44;

talált (%): C 75,59; H 5,70; N 8,40.

14. PÉLDA

2-([2-(3-Klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino)-5- -nitro-benzoészav

Olvadáspont: > 260 °C.

Elementáranalízis $C_{21}H_{16}N_3Cl$ összegképletre:

számított (%): C 60,90; H 4,01; N 10,15;

talált (%): C 60,91; H 4,01; N 9,75.

15. PÉLDA

2-{[2-(4-Klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-5-nitro-benzoészav

Olvadáspont: > 275 °C.

MS 410 (MH^+).

16. PÉLDA

N-[2-(3,4-Diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-N-[2-(1-tetrazolil)-fenil]-amin

A címvegyületet a 4. példa szerinti eljárás alkalmazásával egy olyan fluor-tetrazol intermedierből állítottuk elő, amely köztiterméket 2-fluor-benzonitrilből és nátrium-azidból, standard reakciókörülmények között állítottunk elő.

Olvadáspont: 203-208 °C.

MS 423 (M^-).

17. PÉLDA

5-Amino-2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-benzoészav

A címvegyületet úgy állítottuk elő, hogy az 5. példa szerinti nitroszármazékot Raney-nikkel katalizátor jelenlétében hidrogéngázzal reagáltattuk. Olvadáspont: 242-244 °C.

Elementáranalízis $C_{21}H_{17}N_3Cl_2$ összegképletre:
 számított (%): C 60,08; H 4,43; N 9,79;
 talált (%): C 60,44; H 4,22; N 9,40.

18. PÉLDA

5-Nitro-2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)-amino]- -benzoesav

Olvadáspont: > 265 °C.

Elementáranalízis $C_{21}H_{17}N_3O_4$ összegképletre:
 számított (%): C 67,19; H 4,56; N 11,19;
 talált (%): C 66,98; H 4,30; N 10,86.

19. PÉLDA

A 2-[(2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1H- -izoindol-5-il)-amino]-5-nitro-benzoesav előállítása

Olvadáspont: > 260 °C.

Elementáranalízis $C_{22}H_{15}ClF_3$ összegképletre:
 számított (%): C 51,55; H 3,71; N 8,20;
 talált (%): C 51,15; H 3,41; N 8,17.

20. PÉLDA

2-[(2-(3-Fluor-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)-amino]-5- -nitro-benzoesav

Olvadáspont: > 265 °C.

MS 392 (MH^+).

21. PÉLDA

2-{[2-(3-Metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-5-
-nitro-benzoészav

Olvadáspont: > 290 °C.

Elementáranalízis $C_{22}H_{19}N_3O_5$ összegképletre:

számított (%): C 64,52; H 4,91; N 10,12;

talált (%): C 64,84; H 4,90; N 9,72.

22. PÉLDA

2-{[2-(3-Fluor-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-
-benzoészav

MS 349 (M^+).

Elementáranalízis $C_{21}H_{17}N_2F$ összegképletre:

számított (%): C 70,79; H 5,06; N 7,86;

talált (%): C 70,41; H 4,80; N 7,68.

23. PÉLDA

2-{[2-(3,4-Diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-
-5-fluor-benzoészav

Olvadáspont: 230-236 °C.

MS 417 (M^+).

24. PÉLDA

2-{[2-(3,4-Diklór-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]-amino}-
-nikotinsav

Olvadáspont: 213-225 °C.

Elementáranalízis $C_{20}H_{15}N_3Cl_2$ összegképletre:

számított (%): C 59,80; H 3,80; N 10,46;

talált (%): C 59,41; H 3,82; N 10,21.

25. PÉLDA

2-{{2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il}- -amino}-benzonitril

Olvadáspont: 129-131 °C.

Elementáranalízis C₂₄H₂₃N₃O₃ összegképletre:

számított (%): C 71,80; H 5,77; N 10,47;

talált (%): C 72,09; H 5,64; N 10,23.

26. PÉLDA

2-{{2-(3-Metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il}-amino}- -benzoeshav

Olvadáspont: 206-211 °C.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket kombinatoriális metodika alkalmazásával is előállíthatjuk. Ez az eljárás lehetőséget nyújt arra, hogy tesztelési célokra kis mennyiségekben nagyszámú (I) általános képletű analógot gyorsan előállíthassunk, majd hagyományos módszerekkel csak a leghatásosabb vegyületeket szintetizáljuk nagyobb mennyiségekben. A (II) általános képletű vegyületek egyik jellemző kombinatoriális szintését például úgy hajtjuk végre, hogy halogén-szubsztituált benzoátésztereket egy amino-izoindollal reagáltatva előállítjuk a megfelelő (aril-amino)-izoindolokat, majd az utóbbi vegyületeket elszappanosítva az (I) általános képletű

karbonsavakat nyerjük (például ahol Y egy benzoecsoportot jelent). A reakciókat 0,15 mmol mennyiségekkel az alábbiaknak megfelelően hajtjuk végre. Az egyes halogén-benzoát reaktánsok 0,18 M toluolos oldatát bemérjük egy-egy 2 dramos lombikba. Elkészítjük az egyes amino-izoindol reaktánsok 0,15 M toluolos oldatát. Distriman-pipetta alkalmazásával minden egyes halogén-benzoát-oldatból 1 ml-t (0,15 mmol, 1 ekvivalens) bemérünk az amino-izoindol reaktánsokat 1 ml (0,18 mmol, 1,2 ekvivalens) mennyiségben tartalmazó lombikokba. Toluollal előállítunk egy olyan katalizátoroldatot, amely 0,025 M koncentrációban trisz-(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)-ot $[Pd_2(dba)_3]$ és 0,075 M koncentrációban (S)-{2,2'-bisz[di(p-tolil)-foszfino]-1,1'-binaftil}-t (BINAP) tartalmaz, majd minden egyes lombikba bemérünk 0,25 ml katalizátoroldatot. Bázist, általában 68 mg (0,21 mmol, 1,40 ekvivalens) cézium-karbonátot mérünk be minden egyes lombikba, a lombikokat lezárjuk, majd rázókemencébe helyezzük és 48 órán keresztül 100 °C-on melegítjük. Ezt követően a reakciókeverékeket lehűtjük, majd az oldószert lepároljuk. A szilárd maradékot 400 µl etil-acetátban szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót a katalizátor eltávolítása érdekében szűrjük. A szűrleteket szárazra párolva olyan (I) általános képletű vegyületeket nyerünk, amelyekben benzoecsoport észterezet (például benzil- vagy metilészter) formában van. Az észtereket feloldjuk 500 µl 1:1 térfogatarányú tetrahidrofuran/etanol oldószerkeverékben, majd az oldatokhoz hozzáadunk 300 µl 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az így nyert oldatokat 5 órán keresztül 60 °C-on rázatjuk, ezt követően lehűtjük, majd szárazra pároljuk,

amelynek eredményeként a kívánt (I) általános képletű vegyületeket nyerjük.

Az alábbi vegyületeket az előbbieken ismertetett eljárásokkal is előállíthatjuk:

- 2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)-amino]-benzoesav;
- 5-nitro-2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)-amino]-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-benzonitril;
- *N*-[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-[2-(1-tetrazolil)-fenil]-amin;
- [2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-fenil]-ecetsav;
- 3-[2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-fenil]-propionsav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-6-nitro-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-4-nitro-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-3-nitro-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-5-(metil-szulfonil)-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-5-szulfamoil-benzoesav;
- 4-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-

- amino)-izoftálsav;
- 3-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-ftálsav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-5-(trifluor-metil)-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-5-(1-imidazolil)-benzoesav;
- *N*-[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-
-{2-[(1-tetrazolil)-metil]-fenil}-amin;
- *N*-[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-
-{2-[2-(1-tetrazolil)-etil]-fenil}-amin;
- *N*-[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-
-{2-[2-(1-tetrazolil)-vinil]-fenil}-amin;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-5-metil-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-3-metil-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-4-nitro-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-3,5-dinitro-benzoesav;
- 3-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-2-metil-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-4-metoxi-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino)-4-propoxi-benzoesav;

- 4-butoxi-2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-4-(pentil-oxi)-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-4-(hexil-oxi)-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-4-(heptil-oxi)-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-4-(oktil-oxi)-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-4-(nonil-oxi)-benzoesav;
- 4-(decil-oxi)-2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-4-izopropoxi-benzoesav;
- 2-{ [2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-5-nitro-benzoesav;
- 2-{ [2-(4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-5-nitro-benzoesav;
- 2-{ [2-(4-bifenilil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-5-nitro-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-5-nitro-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-5-metoxi-benzoesav;
- 2-{ [2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-

- amino}-3-nitro-benzoessav;
- 3-nitro-2-[[2-[(4*aS*,8*aR*)-4-(oktahidro-2-izokinolil)-
-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino]-benzoessav;
- 2-[[2-[(4*aS*,8*aR*)-4-(oktahidro-2-izokinolil)-fenil]-2,3-
-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino]-benzoessav;
- 4-[[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino]-nikotinsav;
- 2-[[2-[4-(dibutil-amino)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-
-il]-amino]-benzoessav;
- 2-[[2-[3-(dibutil-amino)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-
-il]-amino]-benzoessav;
- 2-[[2-(3-bróm-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino]-
-benzoessav;
- 2-[[2-(2-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino]-
-benzoessav;
- 5-(dibutil-amino)-2-[[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il]-amino]-benzoessav;
- 2-[[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino]-5-metoxi-benzoessav;
- 4-[[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino]-izoftálsav;
- 2-[[2-(4-bifenilil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino]-
-benzoessav;
- 2-[[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino]-benzoessav;
- 2-[[2-(3,4-dihidroxif-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino]-benzoessav;

- 2-{{2-(3,4-difluor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3-fluor-4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-[4-metil-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3,5-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(2,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav; vagy
- 2-{{2-[4-fluor-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav.

A találmány szerinti vegyületeket olyan, az amiloid-kutatás területén rutinszerűen alkalmazott standard *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban értékeltük, amely vizsgálatok alkalmasak arra, hogy megállapítsuk, egy adott vegyület alkalmas-e az amiloid protein képzedésnek és aggregációjának a gátlására, illetve egy adott vegyület felhasználható-e amiloidokkal kapcsolatos betegségek, például az Alzheimer-kór kezelésére. Az alábbi vizsgálatok bizonyítottan alkalmasak a klinikai alkalmazhatóság valószínűsítésére.

BIOLÓGIAI PÉLDÁK

AMILOID VIZSGÁLATOK

BASSR [Béta-amiloid önbeoltás (self-seeding) radioassay]

Az önbeoltásos amiloid fibrillum növekedés inhibitorainak a vizsgálata.

Anyagok:

Törzssoldatok:

Vizsgálati puffer

50 mM nátrium-foszfát, pH 7,5, 100 mM NaCl, 0,02 % NaN₃, 1 M karbamid (szűrve és 4 °C-on tárolva).

Oldható A β (1-40) peptid (Bachem, Torrance, Kalifornia, Amerikai Egyesült Államok)

2,2 mg/ml ionmentes vízben (részletekben -20 °C-on tárolva, felolvasztáskor jégen tartva); egyhetes tárolás után beoltódik. Az oldatot általában addig kell tárolni, amíg a vizsgálatban nem észlelhető lag fázis.

¹²⁵I-jelzett A β (1-40)

150K-350K cpm/ μ l 100 % acetonitril - 0,1 % trifluor-ecetsav (TFA) - 1 % β -merkapto-etanol elegyben (részletekben -20 °C-on tárolva). A ¹²⁵I-jelzett A β (1-40) ismert eljárással [H. LeVine, III, NEUROBIOL. AGING, 16, 755 (1995)] előállítható, illetve a reagens megvásárolható (Amersham, Arlington Heights, Illinois, Amerikai Egyesült Államok).

Végső vizsgálati körülmények

Vizsgálatonként 30 μM ionmentes vizes $\text{A}\beta(1-40)$ vizsgálati pufferben + 20-50K cpm ^{125}I -jelzett $\text{A}\beta(1-40)$. A tesztelendő vegyületet dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldjuk, általában 5-50 mM törzsoldatot állítunk elő, és a vizsgálatban a dimetil-szulfoxid végső koncentrációja < 1 térfogat%.

Vizsgálat

Egy 50 vizsgálatához (jégen) elegendő reakciókeverék vizsgálatonként a következő összetevőket tartalmazza: 0,1-0,2 μl ^{125}I -jelzett $\text{A}\beta(1-40)$ + 1 μl oldható $\text{A}\beta(1-40)$ + 13,5 μl vizsgálati puffer. Az alábbiakban a reakciókeverék komponenseinek 50 vizsgálati vájathoz elegendő mennyiségeit adjuk meg:

5-10 μl ^{125}I -jelzett $\text{A}\beta(1-40)$ leszárítva

675 μl vizsgálati puffer

50 μl oldható $\text{A}\beta(1-40)$

Vizsgálati eljárás

- 1) A komponensek összekeverésével előállítjuk a fenti reakciókeveréket, majd jégen tároljuk.
- 2) Egy jégen lévő polipropilén U-fenekű 96-vájatú mikrotiterlemez (Costar 3794) 50 vájátának mindegyikébe pipettával bemérünk 14,5 μl reakciókeveréket.
- 3) Egy nyolcas oszlop minden egyes vájátába bemérjük a tesztelendő hígított vegyület 1,7 μl -ét (egy vájatban oldószer kontroll). 1 mM vizsgálati pufferes karbamidoldatból há-

romszoros sorozathígítást végzünk = 7 hígítás + zéró. Minden egyes 96-vájatú lemez 11 mintát + 1 kongóvörös kontrollt (0,039-5 μ M végső koncentráció kétszeres lépésekben) tartalmazhat.

- 4) A lemezeket alumíniumfóliával (Beckman 538619) lezárjuk, majd 10 percen keresztül jégen inkubáljuk.
- 5) A hőmérsékletet 37 °C-ra emeljük, majd (a peptid mennyiségétől függően) 3-5 órás inkubálást végzünk.
- 6) Eltávolítjuk az alumíniumfóliát, vájatonként bemérünk 200 μ l jéghideg vizsgálati pufferes karbamidoldatot, majd 0,2 μ m pórusméretű GVWP filtereken (Millipore MAGV N22, Bedford, Massachusetts, Amerikai Egyesült Államok) keresztül végzett vákuumszűréssel kiszűrjük a radioizotóppal jelzett fibrillumokat. Az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert standard módszerekkel meghatározzuk a szűrők radioaktivitását.

BASST [Béta-amiloid önbeoltás (self-seeding), TioflavinT]

Az önbeoltásos amiloid fibrillum növekedés inhibitorainak a vizsgálata.

MÓDSZEREK:

Anyagok:

Törzsoldatok:

Vizsgálati puffer

50 mM nátrium-foszfát, pH 7,5, 100 mM NaCl, 0,02 % NaN_3 , 1 M karbamid (szűrve és 4 °C-on tárolva).

Oldható A β (1-40) peptid

2,2 mg/ml ionmentes vízben (részletekben -20 °C-on tárolva, felolvasztáskor jégen tartva); egyhetes tárolás után beoltódik. Az oldatot általában addig kell tárolni, amíg a vizsgálatban nem észlelhető lag fázis.

Végző vizsgálati körülmények

Vizsgálatonként 30 μ M ionmentes vizes A β (1-40) vizsgálati pufferben. A tesztelendő vegyületet dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldjuk, általában 5-50 mM törzsoldatot állítunk elő, és a vizsgálatban a dimetil-szulfoxid végző koncentrációja < 1 térfogat%.

Vizsgálat

Egy 50 vizsgálatához (jégen) elegendő reakciókeverék vizsgálatonként a következő összetevőket tartalmazza: 1 μ l oldható A β (1-40) + 13,5 μ l vizsgálati puffer. Az alábbiakban a reakciókeverék komponenseinek 50 vizsgálati vájathoz elegendő mennyiségeit adjuk meg:

50 μ l oldható A β (1-40)

675 μ l vizsgálati puffer

Vizsgálati eljárás

- 1) A komponensek összekeverésével előállítjuk a fenti reakciókeveréket, majd jégen tároljuk.
- 2) Egy jégen lévő polisztirol U-fenekű 96-vájatú mikrotiterlemez (Corning 25881-96) 50 vájátának mindegyikébe pipet-

tával bemérünk 14,5 μ l reakciókeveréket.

- 3) Egy nyolcas oszlop minden egyes vájátába bemérjük a tesztelendő hígított vegyület 1,7 μ l-ét (egy vájatban oldószer kontroll). 1 mM vizsgálati pufferes karbamidoldatból háromszoros sorozathígítást végzünk = 7 hígítás + zéró. Minden egyes 96-vájatú lemez 11 mintát + 1 kongóvörös kontrollt (0,039-5 μ M végső koncentráció kétszeres lépésekben) tartalmazhat.
- 4) A lemezeket alumíniumfóliával lezárjuk, majd 10 percen keresztül jégen inkubáljuk.
- 5) A hőmérsékletet 37 °C-ra emeljük, majd (a peptid mennyiségétől függően) 3-5 órás inkubálást végzünk.
- 6) Eltávolítjuk az alumíniumfóliát, vájatonként bemérünk 250 μ l 5 μ M [50 mM glicin-NaOH-dal (pH 8,5) készített] tioflavin T (ThT) oldatot (T-3516, Sigma-Aldrich). Lemezleolvasón öt percen belül leolvassuk a fluoreszcenciát (ex = 440 nm/20 nm; em = 485 nm/20 nm).

BAPA (Béta-amiloid peptid aggregáció)

A vizsgálattal azt mérjük, hogy egy vegyület milyen mértékben képes gátolni a béta-amiloid peptid aggregációs viselkedését.

A teszt során egy szűrésen alapuló végpont-vizsgálat alkalmazásával a béta-amiloid aggregáció mértékét határozzuk meg. A vizsgálatban a kezdeti amiloid peptid monomerekre történő lebontásához hexafluor-izopropanolt (HFIP) használunk, és 33 μ M koncentrációt alkalmazunk, ami elég nagy ahhoz, hogy pH 6,0-nál

néhány órán belül fellépjen az aggregáció.

MÓDSZEREK

β -Aamiloid peptid aggregáció, pH 6,0 (BAPA)

Egy 96-vájtató lemezbe (Costar 3794) bemérünk 25 μ l 50 mM foszfátpuffert, pH 6,0, 10 μ l 0,5 mg/ml $A\beta$ (1-40) peptidet 20 % HFIP-ben + 0,1 μ l/vizsgálat radiojódózott ^{125}I $A\beta$ (1-40)-et [^{125}I $A\beta$ (1-40)], és 1 μ l tesztelendő vegyületet 50 mM-nál kezdve, 1 %-nál kisebb dimetil-szulfoxid koncentráció mellett. Ezt követően a lemezt 2-4 órán keresztül inkubáljuk. 200 μ l 50 mM foszfátpuffer, pH 6,0, hozzáadásával leállítjuk a reakciót, majd egy 0,2 μ m 96-vájtató lemezen (Millipore MAGU N22) szűést végzünk. A szűrőlemezt 100 μ l ugyanolyan foszfátpufferrel mosuk. A szűrőket Meltilex-szel (1450-441) impregnáljuk, majd az aggregációt Microbeta számlálóval detektáljuk, és az értékeket a háttérre nézve korrigáljuk.

BATYM VIZSGÁLAT

MÓDSZEREK

A szükséges $A\beta$ (1-42)-t (California Peptide) a hexafluor-izopropanolos törzsoldatából szárítottuk. Az $A\beta$ (1-42)-t feloldottuk dimetil-szulfoxidban, majd összekevertük foszfátpufferrel fiziológiás nátrium-klorid-oldattal (PBS) (pH 7,4). Az összekevert $A\beta$ (1-42) oldatot 0,2 μ M Omnipore membránszűrőn (Millipore, Bedford, Massachusetts, Amerikai Egyesült Államok) szűrtük. A dimetil-szulfoxidban lévő (50-szeres koncentrációjú) tesztelendő vegyületet bemértük egy 96-vájtató lemez vájataiba

(0,5 µl/vájat). A vájakba bemértük az Aβ (1-42) oldatot (24,5 µl/vájat). A lemezt 5 percen keresztül 1000 g értékkel centrifugáltuk, majd egy napon át 37 °C-on inkubáltuk (Aβ 1-42; végkoncentráció: 100 µM).

Az inkubálás után 50 mM glicin-NaOH pufferrel (pH 8,5) készített 30 µM Tioflavin T (ThT) oldatot adtunk a vájakba (250 µl/vájat), majd fluoreszcencia lemezleolvasóval mértük a fluoreszcenciát (ex. 440/20 nm; em. 485/20 nm). Az inhibitor aktivitást a fluoreszcencia csökkenéséből a következő egyenlettel számítottuk ki:

$$\% \text{-os gátlás} = \{F(A\beta) - F(A\beta + \text{vegyület})\} / \{F(A\beta) - F(\text{oldószer} + \text{vegyület})\} \times 100$$

Az IC₅₀ értékeket (a tesztvegyületnek az aggregáció 50 %-os gátlásához szükséges koncentrációját) az alábbi egyenlet alkalmazásával, egy függvényillesztési programmal számítottuk ki. Az adatokat két eltérő kísérlet három párhuzamos végrehajtásából nyertük.

$$\text{Gátlás (x)} = 100 - 100 / \{1 + (x / IC_{50})^n\}$$

x = a tesztelt vegyület koncentrációja (M),

IC₅₀ = (M),

n = Hill-koefficiens.

Az előbbi vizsgálatokban a reprezentatív (I) általános képletű vegyületek körülbelül 1 µM-tól 100 µM-nál nagyobb értékig terjedő IC₅₀ értékekkel rendelkeztek. A vizsgálatokban a

reprezentatív találmány szerinti vegyületek egyedi példái esetén kapott eredményeket az alábbi 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Amiloid inhibitor aktivitás

Példa száma	BASSR IC₅₀ µM	BASST IC₅₀ µM	BATYM IC₅₀ µM	BAPA IC₅₀ µM
1.	5, 6, 10, 5 (P) 30, 20 (Q) >100, 15 (R)	2, 1,6 (P) 3, 3 (Q) 15, 15 (R)	11,3 (P) 46,4 (Q) 59,7 (R)	72
2.	30, 7,5, 10	2, 2, 2	14,1	
3.	15, 6,2, 3,1, 4, 6, 4,5, 10, 12	3, 2,1	17,4	64
4.	12, 11, 11 (P) 15, 15, 15 (Q)	2, 2, 2 (P) 2 (Q)	26,1 (P) 22,2 (Q)	101 (P) >100, 93 (Q)
5.	5, 4,1, 3	3, 3, 3	11,4	
6.	7, 7, 12 (P) 4, 5 (Q)	1 (P) 1,5 (Q)	13,5 (P) 14,6 (Q)	14
7.	90, 80, >100	1,1	37,3	28
8.	>100, >100	1	33,4	19
9.	>100(ppt), >100	1,5	32,9	13
10.	100, 58, 55, 70	3	34,6	16
11.	2,5, 3,8, 5,2, 1,2 (P)	0,8, 1	12,6	>100

1. táblázat (folytatás)

Példa száma	BASSR IC₅₀ µM	BASST IC₅₀ µM	BATYM IC₅₀ µM	BAPA IC₅₀ µM
12.	>100 (ppt)	1,1	11,7	5
13.	>100 (P) >100 (Q) >100 (R) 52 (S) 60 (T)	1 (P) 8 (Q) 30 (R) 4 (S) 2 (T)	90,2, 60 (P) >100 (Q) >100 (R) 79,7 (S) 83 (T)	4, 21 (P) 32 (Q) 11 (R)
14.	2,5, 1,2, 3,8, 5,2	0,8, 1,0	12,6	>100
15.	>100, >100	0,6	32,5	>100
16.	>100, >100 (ppt)	1,8	29,5	86
17.	20 (ppt), 80	1,5	20	40
18.	7 (ppt), 4, 5	0,9, 1,0, 0,6	16,6	97
19.	1,1 (v-alak) 1 (v-alak) 1 (v-alak)	1,0	12,8	>10
20.	>100	2	11,5	>60
21.	7, 2,2, 2,0	0,7	9,64	>60
22.	10, 3, 3, 6,5, 8	6, 2	84	>60
23.	>100, 50, 70	3, 2, 2	34,1	62
24.	5, 18, 18	0,8, 0,3, 0,3		
25.	>100 (ppt), >100, >100	15	>100	25
26.	>100 (ppt)	10	64,9	>60

Az egyedi értékek után zárójelben szereplő betű a tesztelt vegyület sarzsát jelöli. Például 10 (P) azt jelenti, hogy a tesztelt vegyület a P sarzsból származik. Amennyiben külön nem jelezzük, a vegyület P sarzsból származik. P, Q, R, S és T a vegyület különböző sarzsait jelenti.

A találmány szerinti vegyületek jó aktivitást mutattak az amiloid proteinek aggregációjával kapcsolatos betegségek, különösen az Alzheimer-kór és más amyloidosisok kezelésére szolgáló hatóanyagok értékelésére szokásosan alkalmazott *in vivo* vizsgálatokban. Az egyik vizsgálatban ezüst-nitrát és Freund-féle komplett adjuváns szubkután injekciójával, valamint amiloid fokozó faktor intravénás injekciójával egerek lépében amiloid proteint indukálunk. Az ezüst-nitrátot a 11. napig minden nap beadjuk. A tesztvegyületeket az 1. naptól a 11. napig naponta adjuk be az egereknek. A 12. napon az állatokat leöljük, a lépeket eltávolítjuk, szövettanilag preparáljuk, kongóvrőssel megfestjük, majd mikroszkopikusan meghatározzuk a lépnek a kettőstörő, kongóvrőssel megfestett amiloiddal fedett százalékos területét.

Egy másik *in vivo* vizsgálatban a találmány szerinti vegyületeket transzgenikus egerekkel értékeltük. Az egerek egy prior promoterrel rendelkező humán β -amiloid prekursor protein transzgént hordoznak [Hsiao et al., "*Correlative Memory Deficits, A β Elevation, and Amyloid Plaques in Transgenic Mice*", SCIENCE, 274, 99-102 (1966)]. Ezek a transzgenikus egerek körülbelül 9 hónapos korukra β -amiloid lerakódásokat fejlesztenek ki. 15 hónapos korukra nagy mennyiségben vannak diffúz és kom-

pakt senilis plakkok elsősorban a neocortexben, az olfactorius bulbusban és a hippocampusban. A találmány szerinti vegyületeket orális úton adjuk be az egereknek; a kezelést az állatok 8 hónapos korában (közvetélenül az amiloid lerakódások kialakulása előtt) kezdjük és több hónapon keresztül (körülbelül 14-18 hónapos korig) folytatjuk. Ezt követően az állatokat leöljük, majd az agyakat eltávolítjuk. Az agyban lévő amiloid mennyiségét hisztológiai és biokémiai módszerekkel határozzuk meg.

A fenti adatok azt bizonyítják, hogy a reprezentatív találmány szerinti vegyületek aktívak a protein aggregáció gátlásának mérésére alkalmazott standard vizsgálatokban. A vegyületek kiváló specifitást mutatnak, amint az jól látható a BASST vizsgálatban, valamint a BATYM és a BAPA vizsgálatban. A vegyületek tehát felhasználhatók az amiloid aggregáció klinikai gátlására, valamint diagnosztikai alkalmazás során az amiloid lerakódások kimutatására. A vegyületeket gyógyszerkészítmények formájában alkalmazzuk. A következő példák néhány jellegzetes kompozíciót mutatnak be.

27. PÉLDA

Tablettakészítmény

Összetevő	Mennyiség
1. példa szerinti vegyület	50 mg
laktóz	80 mg
kukoricakeményítő (keveréshez)	10 mg
kukoricakeményítő (pasztához)	8 mg
magnézium-sztearát (1 %)	2 mg
Összesen	150 mg

Az 1. példa szerinti vegyületet összekeverjük a laktózzal és a keverésre szolgáló kukoricakeményítővel, majd a keveréket egyenletes eloszlású porrá keverjük. A paszta előállítására szolgáló kukoricakeményítőt 6 ml vízben szuszpendáljuk, majd keverés közben melegítve pasztává alakítjuk. A pasztát hozzáadjuk az összekevert porhoz, majd az így kapott keveréket granuláljuk. A nedves granulákat 8-as számú kemény szitán jutattjuk keresztül, majd 50 °C-on szárítjuk. A keveréket 1 % magnézium-sztearáttal lubrikáljuk, majd tablettává préseljük. Az amiloid protein aggregáció megelőzéséhez és az Alzheimer-kór kezeléséhez a tablettákat naponta 1-4 alkalommal adjuk be a betegnek.

28. PÉLDA

Parenteralis oldat

700 ml propilénglikol és 200 ml injekciós víz oldatához hozzáadunk 20,2 g 9. számú vegyületet. A keverék pH-ját keverés közben sósavval 5,5-re állítjuk be. A térfogatot injekciós vízzel 100 ml-re egészítjük ki. Az oldatot sterilizzük, 2,0 ml mennyiségben (40 mg 8. számú vegyület) 5,0 ml-es ampullákba töltjük, majd az ampullákat nitrogénatmoszféra alatt lezárjuk. Az oldatot egy pajzsmirigy medullaris carcinomában szenvedő és ilyen kezelést igénylő betegnek injekcióval adjuk be.

29. PÉLDA

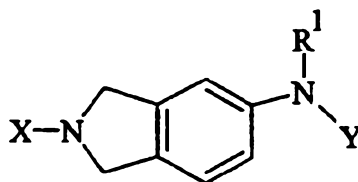
Tapaszkészítmény

10 mg 2-{4-[3-(3,4-diklór-fenil)-propil]-anilino}-benzoesavat összekeverünk 1 ml propilénglikollal és 2 µg akrilalapú,

gyantás térhálósító szert tartalmazó polimer ragasztóanyaggal. A keveréket felvisszük egy át nem eresztő (impermeábilis) hátlapra (30 cm²), majd az amyloid neuropathia tartós hatóanyag-felszabadítású kezeléséhez a tapaszt a beteg hátának felső részére helyezzük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület



(I)

— amelynek képletében

X jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

Y jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált piridilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport és a szubsztituált piridilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: 1-12 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, -CONHR'', -CONHSO₂R', -SO₂R' általános képletű csoport, karboxics csoport, -CO₂R¹ általános képletű csoport, nitro-, trifluor-metil-, cianocsoport, -NR¹R², -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nCO₂R¹, -SO₂NR¹R² általános képletű csoport, tetrazolilcsoport, tetrazolil-(CH₂)_n- általános képletű csoport, dekahidroizokinolil-csoport, imidazolilcsoport, imidazolil-(CH₂)_n- általános képletű csoport, tetrazolil-CH=CH-, imidazolil-CH=CH- képletű csoport vagy fenilcsoport;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n mindegyikének értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

R" jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport; és

R' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- vagy fenilcsoport —

és gyógyászatilag elfogadható sói.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

X jelentése szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst hordoz: 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- vagy fenilcsoport.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

Y jelentése szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst hordoz: karboxi-, nitro-csoport, 1-12 szénatomos alkoxics csoport, ciano-, tetrazolilcsoport, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_2NR^1R^2$ általános képletű csoport, trifluor-metil-, imidazolilcsoport, tetrazolil- $-(CH_2)_n-$, imidazolil- $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, tetrazolil- $CH=CH-$ vagy imidazolil- $CH=CH-$ képletű csoport.

4. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben

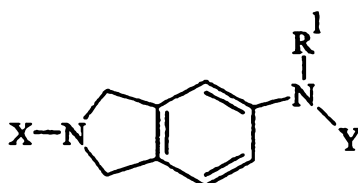
Y jelentése szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport 1-3 olyan szubsztituenst hordoz, amelyek egyike karboxics csoport.

5. Egy 4. igénypont szerinti vegyület, amelyben a karboxi-

csoport a fenilcsoport 2-es helyzetében van.

6. Egy 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben a szubsztituált fenilcsoport két klóratomot hordoz a fenilcsoport 3-as és 4-es helyzetében.

7. Egy (I) általános képletű vegyület



(I)

— amelynek képletében

X jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol ha X jelentése szubsztituált fenilcsoport, a szubsztituált fenilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- vagy fenilcsoport;

Y jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált piridilcsoport, ahol ha Y jelentése szubsztituált fenilcsoport vagy szubsztituált piridilcsoport, a szubsztituált fenilcsoport vagy a szubsztituált piridilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: karboxi-, nitrocsoport, 1-12 szénatomos alkoxics csoport, ciano-, trifluor-metil-csoport, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_2NR^1R^2$ általános képletű csoport, tetrazolilcsoport, tetrazolil- $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, dekahidroizokinolil-,

fenilcsoport, imidazolilcsoport, imidazolil-(CH₂)_n- általános képletű csoport, tetrazolil-CH=CH- vagy imidazolil-CH=CH- képletű csoport;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

n mindegyikének értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5 —

és gyógyászatiilag elfogadható sói.

8. A következő vegyületek:

- 2-([2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 5-nitro-2-([2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 4-metoxi-5-nitro-2-([2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-5-nitro-benzoesav;
- 2-([2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-4-metoxi-5-nitro-benzoesav;
- 2-([2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;
- 2-([2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino)-benzoesav;

- 2-[[2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il]-amino]-benzoesav;
- 2-{[2-(4-bifenilil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-
-benzoesav; vagy
- 2-{[2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-
-5-nitro-benzoesav.

9. A következő vegyületek:

- 2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il-amino)-benzoesav;
- 5-nitro-2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)-amino]-
-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-benzonitril;
- *N*-[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-
-[2-(1-tetrazolil)-fenil]-amin;
- [2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-fenil]-ecetsav;
- 3-[2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-fenil]-propionsav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-6-nitro-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-4-nitro-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-3-nitro-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-5-(metil-szulfonil)-benzoesav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-

- amino}-5-szulfamoil-benzoészav;
- 4-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-izoftálsav;
- 3-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-ftálsav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-5-(trifluor-metil)-benzoészav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-5-(1-imidazolil)-benzoészav;
- *N*-[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-*N*-
-{2-[(1-tetrazolil)-metil]-fenil}-amin;
- *N*-[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-*N*-
-{2-[2-(1-tetrazolil)-etil]-fenil}-amin;
- *N*-[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-*N*-
-{2-[2-(1-tetrazolil)-vinil]-fenil}-amin;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-5-metil-benzoészav; vagy
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-3-metil-benzoészav.

10. A következő vegyületek:

- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-4-nitro-benzoészav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-3,5-dinitro-benzoészav;
- 3-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-
-amino}-2-metil-benzoészav;
- 2-{[2-(3,4-diklórfenil)-2,3-dihidro-1*H*-izóindol-5-il]-

- amino}-4-metoxi-benzoésav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-4-propoxi-benzoésav;
- 4-butoxi-2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-
-5-il]-amino}-benzoésav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-4-(pentil-oxi)-benzoésav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-4-(hexil-oxi)-benzoésav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-4-(heptil-oxi)-benzoésav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-4-(oktil-oxi)-benzoésav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-4-(nonil-oxi)-benzoésav;
- 4-(decil-oxi)-2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il]-amino}-benzoésav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-4-izopropoxi-benzoésav;
- 2-{[2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-
-5-nitro-benzoésav;
- 2-[[2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il]-amino]-5-nitro-benzoésav;
- 2-{[2-(4-bifenilil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-
-5-nitro-benzoésav; vagy
- 2-{[2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-5-nitro-benzoésav.

11. A következő vegyületek:

- 2-{{2-(3,4-dimetil-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-5-nitro-benzoésav;
- 2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il-amino)-benzoésav;
- 2-{{2-(3-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-
-5-nitro-benzoésav;
- 2-{{2-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-
-5-nitro-benzoésav;
- *N*-[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-*N*-
-[2-(1*H*-tétrazol-5-il)-fenil]-amin;
- 5-amino-2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-
-5-il}-amino}-benzoésav;
- 5-nitro-2-[(2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il)-amino]-
-benzoésav;
- 2-{{2-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il}-amino}-5-nitro-benzoésav;
- 2-{{2-(3-fluor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-5-nitro-benzoésav;
- 2-{{2-(3-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-5-nitro-benzoésav;
- 2-{{2-(3-fluor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-benzoésav;
- 2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-5-fluor-benzoésav; és
- 2-{{2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-nikotinsav.

12. A következő vegyületek:

- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-5-metoxi-benzoessav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-3-nitro-benzoessav;
- 3-nitro-2-{{2-[(4*aS*,8*aR*)-4-(oktahidro-2-izokinolil)-
-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoessav;
- 2-{{2-[(4*aS*,8*aR*)-4-(oktahidro-2-izokinolil)-fenil]-2,3-
-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-amino}-benzoessav;
- 4-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-nikotinsav;
- 2-{{2-[4-(dibutil-amino)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-
-il}-amino}-benzoessav;
- 2-{{2-[3-(dibutil-amino)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-
-il}-amino}-benzoessav;
- 2-{[2-(3-bróm-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-
-benzoessav;
- 2-{[2-(2-klór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-
-benzoessav;
- 5-(dibutil-amino)-2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il]-amino}-benzoessav;
- 2-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-5-metoxi-benzoessav;
- 4-{[2-(3,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-
-amino}-izoftálsav;
- 2-{[2-(4-bifenilil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-amino}-
-benzoessav;
- 2-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il]-

- amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4-dihidroxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4-difluor-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3-fluor-4-metil-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-
-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-
-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-[4-metil-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3,5-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(2,4-diklór-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-[4-fluor-3-(trifluor-metil)-fenil]-2,3-dihidro-1*H*-
-izoindol-5-il}-amino}-benzoesav;
- 2-{{2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-
-il}-amino}-benzonitril; vagy
- 2-{{2-(3-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-5-il}-
-amino}-benzoesav.

13. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozóval, hígítóval vagy vivőanyaggal együtt egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

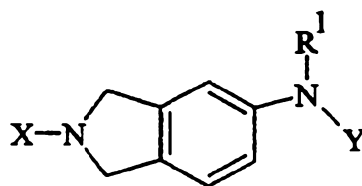
14. Eljárás Alzheimer-kór kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy Alzheimer-kórban szenvedő betegnek beadjuk egy 1. igénypont szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos meny-

nyiségét.

15. Eljárás amiloid proteinek amiloid lerakódásokat eredményező aggregációjának a gátlására, **azzal jellemezve**, hogy az amiloid proteinek aggregációjának a gátlását igénylő betegeknek beadjuk egy 1. igénypont szerinti vegyület olyan mennyiségét, amely gátolja az amiloid proteinek aggregációját.

16. Eljárás amiloid lerakódások kimutatására, **azzal jellemezve**, hogy

a. bejuttatjuk egy betegbe egy jelzett (I) általános képletű vegyületnek



(I)

— amelynek képletében

X jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

Y jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált piridilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport és a szubsztituált piridilcsoport a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst hordoz: 1-12 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, $-CONHR''$, $-CONHSO_2R'$, $-SO_2R'$ általános képletű csoport, karboxics csoport, $-CO_2R^1$ általános képletű csoport, nitro-, trifluor-metil-, cianocsoport, $-NR^1R^2$, $-(CH_2)_nCO_2H$, $-(CH_2)_n-$

-CO₂R¹, -SO₂NR¹R² általános képletű csoport, tetrazolilcsoport, tetrazolil-(CH₂)_n- általános képletű csoport, dekahidroizokinolil-csoport, imidazolilcsoport, imidazolil-(CH₂)_n- általános képletű csoport, tetrazolil-CH=CH-, imidazolil-CH=CH- képletű csoport vagy fenilcsoport;

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n mindegyikének értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

R" jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport; és

R' jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil- vagy fenilcsoport —

vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának detektálható mennyiségét;

b. elegendő időt hagyunk arra, hogy a jelzett kapcsolatba kerüljön az amiloid lerakódásokkal; és

c. detektáljuk az amiloid lerakódásokhoz kapcsolódott jelzett vegyületet.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a beteg Alzheimer-kórban szenved vagy valószínűsíthető, hogy Alzheimer-kórban szenved.

18. A 16. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a jelzett vegyület egy radioizotóppal jelzett vegyület.

19. A 16. igénypont szerinti eljárás, **azzal jelle-**

meze, hogy a jelzett vegyületet MRI alkalmazásával detektáljuk.

A meghatalmazott:

Abra vias
Bm.

2002 MAJ. 24


A meghatalmazott: 