

N-szubsztituált 1-amino-1,1-dialkil-karbonsav-származékok,

előállításukra és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya N-szubsztituált 1-amino-1,1-dialkil-karbonsav-származékok, amelyek az (I) általános képlettel jellemezhetők, és ahol az új vegyületekben a szubsztituensek jelentése az ^{alábbiakban} ~~1. igénypontban~~ megadott. Az új vegyületek Xa és VIIa koagulációs faktor inhibitorok, és alkalmazhatók trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érplasztika utáni resztenózis, claudicatio intermittens, tumorok, tumorbetegségek és/vagy tumor áttétek kezelésére. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

R^1 jelentése H, Cl, F, OH, OA, $O-(CH_2)_n-Ar$, NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN, $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH-O-COHet)-NH_2$, $C(=NH)-OA$, $C(=NH)NHNH_2$, $C(=NH)NHNHA$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Het$, $NH-C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$,
a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése egymástól függetlenül H, A, CF_3 , Cl, F, COA, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CH_2NH_2 , CH_2NHCOA , $CH_2NHCOOA$, OH, OA, OCF_3 , NO_2 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA vagy SO_2NA_2 ;

R^3 jelentése A, $(CH_2)_n-Ar$ vagy $(CH_2)_n-Het$;

R^4 jelentése A;

R^3 és R^4 jelentése együtt $(CH_2)_p$, $(CH_2)_n-N(R^8)-(CH_2)_2$,
 $(CH_2)_2-CH(NH_2)-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-CH(NH-COOA)-(CH_2)_2-$,
 $(CH_2)_2-CH(NH-CH_2-COOA)-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-CH[NH-CH(A)-COOA]-(CH_2)_2-$,
 $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy c) általános
képletű csoport;

R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése egymástól függetlenül
 $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COOA$, $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Ar$,
 $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Het$, Ar , Py vagy R^2 ;

R^6 jelentése OH , A vagy Ar ;

R^7 , $R^{7'}$, $R^{7''}$ és $R^{7'''}$ jelentése egymástól függetlenül H , Hal , OH ,
 OA , $COOH$, $COOA$, $COO(CH_2)_mAr$, $CONH_2$, $CONHA$ vagy
 $CONA_2$;

R^8 jelentése H , A , COA , $COOA$, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$,
 $COO-(CH_2)_m-Ar$, $COO-(CH_2)_m-Het$, $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Ar$,
 $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$,
 $(CH_2)_m-CONA_2$, SO_2A vagy SO_3H ;

R^9 jelentése H , A vagy benzilcsoport;

U jelentése CO vagy CH_2 ;

V jelentése NH vagy CO ;

W nincs jelen vagy CO ;

X jelentése CH vagy N ;

Y jelentése nincs jelen vagy CH_2 , CO vagy SO_2 ;

PK

Jelölés: $(I)(a)(b)$ és (c) áll. képlet

N-szubsztituált 1-amino-1,1-dialkil-karbonsav-származékok**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereoizomerjei – ahol

R^1 jelentése H, Cl, F, OH, OA, $O-(CH_2)_n-Ar$, NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH-O-COHet)-NH_2$, $C(=NH)-OA$, $C(=NH)NHNH_2$, $C(=NH)NHNHA$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Het$, $NH-C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$,
a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése egymástól függetlenül H, A, CF_3 , Cl, F, COA, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CH_2NH_2 , CH_2NHCOA , $CH_2NHCOOA$, OH, OA, OCF_3 , NO_2 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA vagy SO_2NA_2 ;

R^3 jelentése A, $(CH_2)_n-Ar$ vagy $(CH_2)_n-Het$;

R^4 jelentése A;

R^3 és R^4 jelentése együtt $(CH_2)_p$, $(CH_2)_n-N(R^8)-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-CH(NH_2)-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-CH(NH-COOA)-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-CH(NH-CH_2-COOA)-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-CH[NH-CH(A)-COOA]-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy c) általános képletű csoport;

R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése egymástól függetlenül $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COOA$, $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Ar$, $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_m-Het$, Ar, Py vagy R^2 ;

R^6 jelentése OH, A vagy Ar;



- R^7 , $R^{7'}$, $R^{7''}$ és $R^{7'''}$ jelentése egymástól függetlenül H, Hal, OH, OA, COOH, COOA, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$, CONH_2 , CONHA vagy CONA_2 ;
- R^8 jelentése H, A, COA, COOA, $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-COOA}$, $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}$, $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONHA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONA}_2$, SO_2A vagy SO_3H ;
- R^9 jelentése H, A vagy benzilcsoport;
- U jelentése CO vagy CH_2 ;
- V jelentése NH vagy CO;
- W nincs jelen vagy CO;
- X jelentése CH vagy N;
- Y jelentése nincs jelen vagy CH_2 , CO vagy SO_2 ;
- A jelentése egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos, 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoportot O vagy S atomok, $-\text{CH}=\text{CH}-$ vagy $-\text{C}\equiv\text{C}-$ helyettesít, és/vagy 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesít;
- Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amelyek szubsztituáltak vagy mono-, di- vagy tri-szubsztituáltak a következő szubsztituensekkel: A, CF_3 , Hal, OH, OA, OCF_3 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHCHO , NHCOA , NHCOOA , NACOOA , NHSO_2A , NHSO_2Ar , COOH, COOA, $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}'$, $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, CONH_2 , CONHA, CONA_2 , CONHAr' , CHO, COA, COAr' , $\text{CH}_2\text{Ar}'$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCHO}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOO}-(\text{CH}_2)_m\text{Ar}'$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOO}-(\text{CH}_2)_m\text{Het}$, NO_2 , CN, CSNH_2 , $\text{C}(=\text{NH})\text{SA}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{OA}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCOOA}$ vagy $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCOOAr}'$;



Ar' jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek mindegyike szubsztituálatlan vagy mono-, di- vagy tri-szubsztituált a következő csoportokkal: A, OR⁹, N(R⁹)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁹, CON(R⁹)₂, COR⁹ vagy S(O)₂A;

Het jelentése mono- vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-atomot tartalmazó csoport, amely nitrogén- vagy szénatomon keresztül kötődik, és amely szubsztituálatlan vagy mono-, di-, tri- vagy tetra-szubsztituált az alábbi csoportokkal: A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', CONH₂, CONHA, COA, COAr', CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' és/vagy karbonil-oxigénatommal;

Py jelentése 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport, amely szubsztituálatlan vagy mono- vagy poli-szubsztituált az alábbi csoportokkal: A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA vagy NA₂;

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;

n értéke 1 vagy 2;

m értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 2, 3, 4 vagy 5.



A találmány kiterjed az optikailag aktív formákra, a racemátokra, a diasztereomerekre és a hidrátokra és a szolvátokra is, pl. a vegyületek alkoholátjaira.

A találmány új vegyületekre vonatkozik, amelyek értékes tulajdonságokkal rendelkeznek, és különösen olyanokra, amelyeket gyógyszerek előállítására lehet használni.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sói igen értékes farmakológiai tulajdonságúak és jól tolerálhatók. Különösen Xa-faktor gátló tulajdonságokkal rendelkeznek, és ezért alkalmazhatók trombo-embóliás betegségek legyőzésére és megelőzésére, ilyen betegségek pl. a trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érplasztika utáni resztenózis és claudicatio intermittens.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek továbbá VIIa, IXa koagulációs faktorok, valamint a vér koagulációs kaszkádban levő trombin inhibitorai.

Trombózisellenes hatású aromás amidinszármazékok szerepelnek pl. az alábbi irodalmakban: EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 és WO 00/71516. A trombo-embóliás betegségek kezelésére szolgáló ciklusos guanidinek leírása pl. a WO 97/08165 sz. nemzetközi közzétételi iratban található. Az Xa-faktor gátló hatású aromás heterociklusos vegyületek leírása pl. a WO 96/10022-ben található. A Xa-faktor inhibitorokként alkalmazható szubsztituált N-[(amino-imino-metil)-fenil-alkil]-aza-hetero-

ciklusos-amidok leírása a WO 96/406079 sz. közzétételi iratban található.

A találmány szerinti vegyületek trombózisellenes és antiokoaguláló hatása az aktivált koagulációs proteáz, más néven Xa-faktor gátló hatásnak, vagy más aktivált szerin proteázok, pl. VIIa, IXa faktor vagy trombin gátlásának tudható be.

Az Xa-faktor egyike azon proteázoknak, amelyek a véralvadás komplex folyamatában játszanak szerepet. A Xa-faktor katalizálja a protrombin trombinná alakulását. A trombin fibrin monomerekké hasítja a fibrinogént, amely térhálósodás után elementárisan játszik szerepet a trombus-képződésben. A trombin aktiválódása eredményezheti a trombo-embóliás betegségek előfordulását. A trombin gátlása azonban gátolhatja a trombus-képződésben szerepet játszó fibrin-képződést. A trombin gátlást mérhetjük pl. G.F. Cousins és tsai módszerével, melynek leírása megtalálható a következő irodalomban: *Circulation* **1996**, 94, 1705-1712.

Így a Xa-faktor gátlása megelőzheti a trombin-képződést. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és sói szerepet játszanak a véralvadási folyamatban azáltal, hogy gátolják a Xa-faktort, és így gátolják a trombus-képződést.

A találmány szerinti vegyületek Xa-faktor gátlását és a véralvadásgátló és trombózisellenes hatás mérését a szokásos in-vitro vagy in-vivo módszerekkel határozhatjuk meg. Megfelelő módszer található pl. a következő irodalomban: J. Hauptmann és tsai: *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223.

A Xa-faktor gátlását mérhetjük pl. T. Hara és tsai módszerével: *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319.

VIIa koagulációs faktor beindítja a véralvadás kaszkád külső részét, miután kötődik a szövet faktorhoz, és hozzájárul a X-faktor aktiválásához Xa-faktor előállítására. A VIIa-faktor gátlása ily módon megelőzi a Xa-faktor képződését, és ily módon az ezt követő trombin-képződést. A VIIa-faktor gátlását a találmány szerinti vegyületekkel és a véralvadásgátló és trombózisellenes hatás mérését a szokásos in-vitro és in-vivo módszerekkel határozhatjuk meg. A VIIa-faktor gátlás mérésére bevett módszer megtalálható a következő irodalomban: H.F. Ronning és tsai, *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81.

A IXa véralvadási faktor a belső véralvadási kaszkádban jön létre, és hasonlóképpen szerepet játszik a X-faktor aktiválásában Xa-faktor előállítására. Ezért a IXa-faktor gátlása más módon előzi meg a Xa-faktor képződését.

A IXa-faktor gátlását a találmány szerinti vegyületekkel, és a véralvadásgátló és trombózisellenes hatás mérését a szokásos in-vitro vagy in-vivo módszerekkel hajthatjuk végre. Megfelelő módszer található erre például a következő irodalomban: J. Chang és tsai, *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094.

A találmány szerinti vegyületeket ezenkívül tumorbetegségek és/vagy tumor-áttétek kezelésére is használhatjuk. A TF szövetfaktor és a VIIa-faktor, valamint a különböző típusú rákok kifejlődése közötti kapcsolat megtalálható a következő irodalomban: T. Taniguchi és N.R. Lemoine: *Biomed. Health*

Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket gyógyszer-hatóanyagként használhatjuk a humán és állatgyógyászatban, különösen trombo-embóliás betegségek, pl. trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érplasztika utáni resztenózis, claudicatio intermittens, vénás trombózis, tüdőembólia, arteriális trombózis, miokardiális iszchémia, instabil angina és trombózis alapú szélütés kezelésére és megelőzésére. Használhatjuk továbbá a találmány szerinti vegyületeket arterioszklerotikus betegségek, pl. koszorúér betegség, agyér-betegség vagy perifériás artériás betegség kezelésére. A találmány szerinti vegyületeket más trombolitikus szerekkel is kombinálhatjuk miokardiális infarktus esetében, továbbá trombolízis utáni elzáródás megelőzésére, valamint perkután transzluminális érplasztika (PTCA) és koronária bypass műtétek esetében.

A találmány szerinti vegyületeket továbbá alkalmazhatjuk mikrosebészetben fellépő retrombózis megelőzésére, valamint véralvadásgátlóként mesterséges szervekkel kapcsolatban vagy hemodialízisben.

A találmány szerinti vegyületeket felhasználhatjuk katéterek tisztítására és in-vivo gyógyszer segédanyagként pácienseknél, vagy véralvadásgátló szerként vér, plazma és más vértermékek in-vitro konzerválására. Ezenkívül a találmány szerinti vegyületeket használhatjuk olyan betegségeknél, ahol a véralvadás kritikusan hozzájárul a betegséghez, vagy szekunder patológiai

okot képvisel, ilyen például rák, áttétek, gyulladásos rendellenességek, artritisz és diabétesz esetében.

A leírt betegségek kezelésénél a találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk is más trombolitikus hatóanyagokkal, pl. „szövet plazminogén aktivátorral” (t-PA), módosított t-PA-val, sztreptokinázzal vagy urokinázzal. A találmány szerinti vegyületeket vagy egyidejűleg vagy az említett anyagok előtt vagy után adagolhatjuk. Különösen előnyös, ha egyidejűleg adagoljuk aszpirinnel, és így a rögzépződés újra előfordulását megelőzhetjük.

A találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk trombocita glikoprotein receptor (IIb/IIIa) antagonistákkal is, amelyek gátlják a trombocita aggregációt.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületekre és sóira, valamint a vegyületek előállítására oly módon, hogy felszabadítjuk a vegyületeket egyik funkciós származékukból szolvolizáló és/vagy hidrogenolizáló szerrel kezelve, az alábbi módon:

i) felszabadítunk egy amidinocsoportot oxadiazol-származékukból vagy oxazolidinonszármazékukból hidrogenolízissel vagy szolvolízissel;

ii) egy szokásos amino-védőcsoportot hidrogénnel helyettesítünk szolvolizáló vagy hidrogenolizáló szerrel kezelve, vagy egy aminocsoportot felszabadítunk, amelyet a szokásos védőcsoport véd, és/vagy egy (I) általános képletű bázist vagy savat sóvá alakítunk.

Az összes csoportnál, ahol előfordulásuk több mint egyszeri, jelentésük egymástól független.

A fentiekben és az alábbiakban R^1 , R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$, $R^{5''''}$, X, Y, U, V és W jelentése egyéb megjegyzés hiányában az (I) általános képletnél megadott.

A jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos alkilcsoport, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomos, különösen előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos. A különösen előnyösen metilcsoportot jelent, továbbá lehet még etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, valamint pentil-, 1-, 2- vagy 3-metil-butil-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propil-, 1-etil-propil-, hexil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentil-, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetil-butil-, 1- vagy 2-etil-butil-, 1-etil-1-metil-propil-, 1-etil-2-metil-propil-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetil-propil-csoport.

A lehet továbbá cikloalkilcsoport, előnyösen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport. Egy vagy két CH_2 csoportot helyettesíthet O vagy S atom, $-CH=CH-$ vagy $-C\equiv C-$, és/vagy 1-7 hidrogénatomot helyettesíthet fluoratom. A jelentése ezért továbbá CF_3 vagy C_2F_5 is lehet. A különösen előnyösen metil-, etil- propil-, izopropil-, butil-, terc-butil- vagy CF_3 csoport.

Hal jelentése előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom, de lehet jódatom is.

Az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése pl. amidino-, amino- vagy guanidinocsoport, és ezek a csoportok szubsztituáltak, akkor ezek az ún. prodrug vegyületek. A nem védett vegyületek könnyen felszabadulnak ezekből a szervezetben hidrolízis segítségével. Előnyösek azok az (I) általános képletű prodrug vegyületek, ahol

R^1 jelentése $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, $C(=NH)-OH-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH-O-COHet)-NH_2$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Het$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, a) vagy b) általános képletű csoport, és egyéb csoportok, amelyek az (I) általános képletnél fent definiáltak.

Prodrug vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek is, ahol R^8 nem egyenlő hidrogénatommal.

R^1 jelentése előnyösen CN , $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$ vagy 5-metil-1,2,4-oxadizazol-3-il-csoport, különösen előnyös az amidinocsoport.

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése előnyösen pl. hidrogén- vagy fluoratom, különösen hidrogénatom.

R^3 jelentése előnyösen A vagy CH_2Ar , ahol A előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, és Ar előnyösen fenilcsoport. R^3 különösen előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport.

R^4 jelentése előnyösen A vagy CH_2Ar , ahol A előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, és Ar előnyösen fenilcsoport. R^4 különösen előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport.

R^3 és R^4 együtt előnyösen pl. a következő csoportokat képezheti: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)NH(CH_2)_2$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$ vagy $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, ahol A jelentése előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport.

R^5 jelentése előnyösen pl. SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal, vagy 4-piridil-csoport, amely szubsztituálatlan vagy $CONH_2$ csoporttal mono-szubsztituált. R^5 különösen előnyösen pl. 4-piridil- vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal.

R^6 jelentése előnyösen pl. metilcsoport.

R^7 jelentése előnyösen hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, butil- vagy fenilcsoport, de különösen előnyösen hidrogénatom.

$R^{7'}$, $R^{7''}$ és $R^{7'''}$ előnyösen hidrogénatom.

R^8 jelentése előnyösen pl. hidrogénatom vagy CH_2COOH , CH_2CH_2COOH , $COOA$, CH_2COOA , CH_2CH_2COOA , COO -fenil-, $COOCH_2$ -fenil-, CH_2COOCH_2 -fenil- vagy CH_2CONH_2 csoport, ahol A előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport. R^8 jelentése különösen előnyösen CH_2COOH , $COOA$ vagy CH_2COOA , ahol A előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport. R^8 jelentése továbbá pl. SO_2CH_3 csoport.

R^9 jelentése előnyösen pl. hidrogénatom, metil-, etil- vagy benzilcsoport.

U jelentése előnyösen pl. CO.

V jelentése előnyösen pl. NH.

W előnyösen nincs jelen.

Y jelentése előnyösen nincs jelen, továbbá lehet még SO_2 vagy CO csoport.

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy mono-, di- vagy tri-szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport. A fenil- vagy naftilcsoport előnyös szubsztituensei pl. a következők: metil-, etil-, propil-, butil-, trifluor-metil-csoport, fluor-, klóratom, hidroxil-, metoxi-,



etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, trifluor-metoxi-, metil-szulfonil-, amino-szulfonil-, metil-amino-szulfonil-, dimetil-amino-szulfonil-, amino-, metil-amino-, etil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, formanido-, acetamido-, metoxi-karbonil-amino-, etoxi-karbonil-amino-, metoxi-karbonil-N-metil-amino-, metil-szulfonil-amino-, fenil-szulfonil-amino-, karboxil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, 1-metil-piperidin-4-il-oxi-karbonil-, amino-karbonil-, metil-amino-karbonil-, dimetil-amino-karbonil-, anilino-karbonil-, formil-, acetyl-, propionil-, benzoil-, benzil-, amino-metil-, amino-etil-, metil-amino-etil-, dimetil-amino-metil-, formil-amino-, formil-amino-metil-, acetamido-, acetamido-metil-, metoxi-karbonil-amino-, metoxi-karbonil-amino-metil-, fenoxi-karbonil-amino-, benzil-oxi-karbonil-amino-, fenoxi-karbonil-amino-metil-, benzil-oxi-karbonil-amino-metil-, furil-oxi-karbonil-amino-, nitro-, ciano-, tio-karbamil-, amidino-, N-hidroxi-amidino- vagy N-metoxi-karbonil-amidino-csoport.

Ar' jelentése előnyösen pl. szubsztituálatlan vagy mono-, di- vagy tri-szubsztituált fenilcsoport. Előnyös szubsztituensek pl. a következők: metil-, metoxi-, trifluor-metoxi-csoport, fluor- vagy klóratom, ciano-, acetamido-, metoxi-karbonil-, karboxil- vagy metil-szulfonil-csoport. Ar' jelentése különösen előnyösen fenilcsoport.

Het jelentése előnyösen pl. a következő lehet: 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-,



továbbá előnyösen 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy -5-il-, 1- vagy 5-tetrazolil-, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-il-, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-il-, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-il-, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-il-, 3- vagy 4-piridazinil-, pirazinil-, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-, 4- vagy 5-izindolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolil-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizoxazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil-, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizotiazolil-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolil-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinil-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinil-, 5- vagy 6-kinoxalinil-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-2H-benzo-1,4-oxazinil-, továbbá előnyösen 1,3-benzodioxol-5-il-, 1,4-benzodioxán-6-il-, 2,1,3-benzotiadiazol-4- vagy -5-il- vagy 2,1,3-benzoxadiazol-5-il-csoport.

A heterociklusos csoportok részben vagy teljesen hidrogénezettek is lehetnek.

Het jelentése ily módon továbbá a következő: 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furil-, tetrahidro-2- vagy -3-furil-, 1,3-dioxolán-4-il-, tetrahidro-2- vagy -3-tienil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinil-, tetrahidro-1-, -2- vagy -4-imidazolil-, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil-, tetrahidro-1-, -3- vagy -4-pirazolil-, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridil-, 1-, 2-, 3- vagy -4-piperidinil-, 2-, 3- vagy 4-morfolinil-, tetrahidro-2-, -3- vagy

-4-piranil-, 1,4-dioxanil-, 1,3-dioxán-2-, -4- vagy -5-il-, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinil-, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinil-, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolil-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinil-, továbbá előnyösen 2,3-metilén-dioxi-fenil-, 3,4-metilén-dioxi-fenil-, 2,3-etilén-dioxi-fenil-, 3,4-etilén-dioxi-fenil-, 3,4-(difluor-metilén-dioxi)-fenil-, 2,3-dihidro-benzofurán-5- vagy 6-il-, 2,3-(2-oxo-metilén-dioxi)-fenil- vagy 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- vagy -7-il-, továbbá előnyösen 2,3-dihidro-benzofuranil- vagy 2,3-dihidro-2-oxofuranil-csoport.

Het jelentése különösen előnyösen pl. a következő lehet: furil-, tionil-, tiazolil-, imidazolil-, 2,1,3-benzotiadiazolil-, oxazolil-, piridil-, indolil-, 1-metil-piperidinil-, piperidinil- vagy pirrolidinil-csoport, igen különösen előnyösen piridil-, 1-metil-piperidin-4-il- vagy piperidin-4-il-csoport.

Py jelentése előnyösen pl. 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport, amely adott esetben amino-karbonil-csoporttal monoszubsztituált.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több királis centrumot tartalmazhatnak, és ezért különböző sztereoizomer formákban fordulhatnak elő. Az (I) képlet az összes ilyen formát magában foglalja.

A találmány tehát különösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben a fenti csoportok közül legalább egy a fenti előnyös jelentésű. Néhány előnyös vegyület-csoport a következő, (Ie) – (Ij)-vel jelölt alképletnek felel meg,



amelyek az (I) általános képletű vegyületek alosztályai, és ahol a csoportokat nem adjuk meg további részletekben, azok az (I) általános képletnek felelnek meg.

(Ia) képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése Cl , F , NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH-O-COHet)-NH_2$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Het$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$ vagy a) vagy b) általános képletű csoport;

(Ib) képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése F , NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$ vagy a) vagy b) általános képletű csoport;

Ar jelentése fenilcsoport;

(Ic) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése F , NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$ vagy a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ egymástól függetlenül hidrogén- vagy fluoratom;

Ar jelentése fenilcsoport;



(Id) képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése F, NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ egymástól függetlenül hidrogén- vagy fluoratom;

Ar jelentése fenilcsoport;

R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $COOCH(A)-$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

(Ie) képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése F, NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy fluoratom;

Ar jelentése fenilcsoport;

R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;



- R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $COOCH(A)-$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH , fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy szubsztituált 4-piridil-csoport;
- $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;
- (If) általános képletű vegyületek, ahol
- R^1 jelentése $H, Cl, F, NH_2, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH_2)_n-Ar, CN, CONH_2, CSNH_2, C(=NH)SA, C(=NH)NH_2, C(=NH-OH)-NH_2, C(=NH-O-COA)-NH_2, C(=NH-O-COAr)-NH_2, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH_2, C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA, C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar, NH-C(=NH)NH_2, NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, a) vagy b) általános képletű csoport;
- R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy fluoratom;
- R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$,



COOCH(A)- , $(\text{CH}_2)\text{-S(O)}_m\text{-(CH}_2)_2$ vagy $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal, vagy szubsztituátlan 4-piridil-csoport;

$\text{R}^{5'}$, $\text{R}^{5''}$, $\text{R}^{5'''}$ és $\text{R}^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;

R^6 jelentése OH, A vagy Ar;

R^7 jelentése H, A vagy Ar;

R^8 jelentése H, $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-COOA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-COO-(CH}_2)_n\text{-Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONHA}$ vagy $(\text{CH}_2)_m\text{-CONA}_2$;

R^9 jelentése H, A vagy benzilcsoport;

U jelentése CO;

V jelentése NH;

W nincs jelen;

X jelentése CH vagy N;

Y nincs jelen;

A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomos alkilcsoport vagy CF_3 ;

Ar jelentése fenilcsoport;

n értéke 1 vagy 2;

m értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 4 vagy 5;

(Ig) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése F, NH_2 , $\text{NH-(CH}_2)_n\text{-Ar}$, CN, CSNH_2 , C(=NH)SA , C(=NH)NH_2 vagy C(=NH-OH)-NH_2 ;

R^2 , $\text{R}^{2'}$ és $\text{R}^{2''}$ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy fluoratom;

R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;



- R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal, vagy szubsztituálatlan 4-piridil-csoport;
- $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^7 jelentése hidrogénatom, A vagy Ar;
- R^8 jelentése $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$ vagy $(CH_2)_m-CONA_2$;
- R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;
- U jelentése CO;
- V jelentése NH;
- W jelentése hiányzik;
- X jelentése CH vagy N;
- Y jelentése hiányzik;
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy CF_3 ;
- Ar jelentése fenilcsoport;
- n értéke 1 vagy 2;
- m értéke 0, 1 vagy 2;
- p értéke 4 vagy 5;
- (lh) képletű vegyületek, ahol

- R^1 jelentése hidrogénatom;
- R^2 jelentése CH_2NH_2 , CH_2NHCOA vagy $CH_2NHCOOA$;
- $R^{2'}$ és $R^{2''}$ egymástól függetlenül hidrogénatom;
- R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike lehet: $(CH_2)_4$,
 $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$,
 $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése
 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH , fenilcsoport, amely
 mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal,
 vagy szubsztituálatlan 4-piridil-csoport;
- $R^{5'}$ jelentése fluoratom;
- $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^7 jelentése hidrogénatom, A vagy Ar;
- R^8 jelentése $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$,
 $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$
 vagy $(CH_2)_m-CONA_2$;
- R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;
- U jelentése CO;
- V jelentése NH;
- W nincs jelen;
- X jelentése CH;
- Y nincs jelen;
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy
 CF_3 ;

- Ar jelentése fenilcsoport;
- n értéke 1 vagy 2;
- m értéke 0, 1 vagy 2;
- p értéke 4 vagy 5;
- (li) képletű vegyületek, ahol
- R^1 jelentése CN , $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$ vagy b) általános képletű csoport;
- R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike lehet: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal, vagy szubsztituátlan 4-piridil-csoport;
- $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^6 jelentése metilcsoport;
- R^7 jelentése hidrogénatom, A vagy Ar;
- R^8 jelentése $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$ vagy $(CH_2)_m-CONA_2$;
- R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;
- U jelentése CO;
- V jelentése NH;

- W nincs jelen;
- X jelentése CH vagy N;
- Y nincs jelen;
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport;
- Ar jelentése fenilcsoport,
- n értéke 1 vagy 2;
- m értéke 0, 1 vagy 2;
- p értéke 4 vagy 5;
- (lj) képletű vegyületek, ahol
- R^1 jelentése CN, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂ vagy b) általános képletű csoport;
- R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂)₂NHCH₂, (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)-N(COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOA)-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-CH₂COOH-CH₂, (CH₂)-N(CH₂COOA)-(CH₂)₂, (CH₂)-N(CH₂COOH)-(CH₂)₂, (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ vagy (CH₂)₂-O-(CH₂)₂, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^5 jelentése SO₂NH₂, SO₂NHA, CH₂COOH vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO₂NHA, SO₂NH₂ vagy SO₂A csoporttal, vagy szubsztituátlan 4-piridil-csoport;
- $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^6 jelentése metilcsoport;
- R^7 jelentése hidrogénatom, A vagy Ar;



- R^8 jelentése $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$,
 $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$
vagy $(CH_2)_m-CONA_2$;
- R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;
- U jelentése CO;
- V jelentése NH;
- W nincs jelen;
- X jelentése CH vagy N;
- Y nincs jelen, vagy SO_2 vagy CO;
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport;
- Ar jelentése fenilcsoport;
- n értéke 1 vagy 2;
- m értéke 0, 1 vagy 2;
- p értéke 4 vagy 5;
- és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

Az (I) általános képletű vegyületek és az előállításukhoz szolgáló kiindulási anyagok is önmagában ismert módon állíthatók elő, az irodalomban leírt módszerrel (pl. lásd a standard műveket, pl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), és olyan reakciókörülményeket alkalmazunk, amelyek a szóban forgó reakciókra ismertek és alkalmasak. Önmagában ismert változatokat is használhatunk, amelyeket itt részletesen nem közlünk.

Kívánt esetben in situ is kialakíthatjuk a kiindulási anyagokat úgy, hogy ezeket a reakcióelegyből nem izoláljuk, hanem azonnal továbbreagáltatjuk (I) általános képletű vegyületekké.



Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy funkciós származékaik valamelyikéből felszabadítjuk ezeket szolvilizáló vagy hidrogenolizáló szer segítségével.

Előnyös kiindulási anyagok a szolvilizishez vagy hidrogenolízishez olyan vegyületek, amelyek megfelelnek az (I) általános képletnek, de a megfelelő védett amino- és/vagy hidroxilcsoportot tartalmazzák az egy vagy több szabad amino- és/vagy hidroxilcsoport helyett, előnyösen olyanok, amelyek a nitrogénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom helyett amino-védőcsoportot hordoznak, és különösen előnyösek azok, amelyek $R'-N$ csoportot hordoznak, ahol R' amino-védőcsoport, a HN csoport helyén, és/vagy azok, amelyek hidroxil-védőcsoportot hordoznak egy hidroxilcsoport hidrogénatomja helyett, pl. olyanok, amelyek megfelelnek az (I) képletnek, de egy $-COOR''$ csoportot hordoznak, amelyben R'' hidroxil-védőcsoport, egy $-COOH$ csoport helyett.

Előnyös kiindulási anyagok az oxadiazolszármazékok is, amelyeket a megfelelő amidinovegyületekké alakíthatunk.

Az oxadiazolszármazékból az amidinocsoport felszabadítását végezhetjük pl. oly módon, hogy katalizátor, pl. Raney-nikkel jelenlétében hidrogénnel kezeljük. Előnyösek az alább megadott oldószerek, különösen az alkoholok, pl. metanol vagy etanol, szerves savak, pl. ecetsav vagy propionsav, vagy ezek elegyei. A hidrogenolízist kb. $0-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on és kb. $1-200$ bar nyomáson, előnyösen $20-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, azaz szobahőmérsékleten és $1-10$ bar között hajtjuk végre.

Az oxadiazolcsoport bevezetése végezhető például úgy, hogy a cianovegyületeket hidroxil-aminnal reagáltatjuk, és rea-



gáltatjuk foszfénnel, dialkil-karbonáttal, klórhangyasav-észterrel, N,N'-karbonil-diimidazollal vagy ecetsavanhidriddel.

Lehetséges az is, hogy több azonos vagy különböző védett amino- és/vagy hidroxilcsoport van a molekulában a kiindulási anyagban. Ha egytől eltérő számú védőcsoport van jelen, akkor sok esetben szelektíven hasíthatók le.

Az amino-védőcsoport általában ismert, és olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek képesek védeni kémiai reakcióktól egy aminocsoportot, és amelyek könnyen lehasíthatók, miután a molekula egyéb részén a kívánt kémiai reakció végbement. Tipikus ilyen csoportok a szubsztituálatlan vagy szubsztituált acil-, aril-, aralkoxi-metil- vagy aralkilcsoportok. Minthogy az amino-védőcsoportokat a kívánt reakció vagy reakciósorozat után eltávolítjuk, nem döntő típusuk és méretük. Előnyösek az 1-20, különösen 1-8 szénatomos védőcsoportok. Az acilcsoportot a legtágabb értelemben kell érteni. Magában foglalja az alifás, aralifás, aromás vagy heterociklusos karbonsavakból vagy szulfonsavakból származó acilcsoportokat, különösen alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, még előnyösebben az aralkoxi-karbonil-csoportokat. Az acilcsoport példaképpen lehet alkanoil-, pl. acetil-, propionil- és butirilcsoport; aralkanoil-, pl. fenil-acetil-csoport; aroil-, pl. benzoil- vagy toluilcsoport; aril-oxi-alkanoil-, pl. POA csoport; alkoxi-karbonil-, pl. metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, BOC (terc-butoxi-karbonil) és 2-jód-etoxi-karbonil-csoport; aralkoxi-karbonil-, pl. CBZ (karbo-benzoxi), 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil- és FMOC csoport; vagy aril-szulfonil-, pl. Mtr csoport. Előnyös



amino-védőcsoportok a BOC és Mtr, továbbá CBZ, Fmoc, benzil- és acetyl csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket funkciós származékaikból a használt védőcsoporttól függően szabadítjuk fel, pl. erős savakat, előnyösen TFA-t vagy perklórsavat használunk, de használhatunk más erős, szervetlen savat, pl. sósavat vagy kénsavat, erős szerves karbonsavat, pl. triklór-ecetsavat, vagy szulfonsavat, pl. benzol- vagy para-toluolszulfonsavat is. Lehetséges további inert oldószert is használni, de ez nem mindig szükség. Inert oldószerként előnyösek a szerves savak, pl. karbonsavak, pl. ecetsav, éterek, pl. tetrahidrofuran vagy dioxán, amidok, pl. DMF, halogénezett szénhidrogének, pl. diklór-metán, továbbá alkoholok, pl. metanol, etanol vagy izopropanol, és víz. A fenti oldószerek elegyei is megfelelőek. A TFA-t előnyösen feleslegben, további oldószer hozzáadása nélkül használjuk, és a perklórsavat előnyösen ecetsav és 70 %-os perklórsav 9:1 arányú elegye formájában alkalmazzuk. A hasítás reakcióhőmérséklete előnyösen kb. 0 – 50 °C, előnyösen 15 – 30 °C között van, előnyös a szobahőmérséklet.

A BOC, OBut és Mtr csoportokat például előnyösen úgy hasítjuk le, hogy TFA-t használunk diklór-metánban, vagy kb. 3-5 N sósavat dioxánban 15-30 °C-on, és az FMOC lehasítása kb. 5-50 %-os dimetil-amin, dietil-amin vagy piperidin DMF-ben történő alkalmazásával történhet 15-30 °C-on.

A védőcsoportok lehasítását, amelyeket hidrogenolitikusan távolítunk el, pl. CBZ, benzilcsoport vagy az amidinocsoport felszabadítását oxadiazolszármazékából végezhetjük pl. hidrogén kezeléssel katalizátor, pl. nemesfém katalizátor, pl. pal-



ládium jelenlétében, előnyösen csontszénen történő kezeléssel. Az oldószerek közül a fentieket használhatjuk, pl. az aloholokat, pl. a metanolt vagy etanolt, vagy amidokat, pl. DMF-et. A hidrogenolízist általában kb. 0-100 °C-on és 1-200 bar nyomáson, előnyösen 20-30 °C-on és 1-10 bar nyomáson hajtjuk végre. A CBZ csoport hidrogenolízise például előnyösen 5-10 %-os palládium-csontszén alkalmazásával megy végbe metanolban, vagy használhatunk ammónium-formiátot hidrogén helyett palládium-csontszénen, metanol/DMF elegyében 20-30 °C-on.

Inert oldószerek közül előnyösek például a szénhidrogének, pl. a hexán, petroléter, benzol, toluol vagy xilol; klórozott szénhidrogének, pl. triklór-etilén, 1,2-diklór-etán, tetraklór-metán, trifluor-metil-benzol, kloroform vagy diklór-metán; alkoholok, pl. metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol vagy terc-butanol; éterek, pl. dietil-éter, diizopropil-éter, tetrahidrofurán vagy dioxán; glikol-éterek, pl. etilén-glikol-monometil- vagy monoetil-éter vagy etilén-glikol-dimetil-éter (diglim); ketonok, pl. aceton vagy butanon; amidok, pl. acetamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidon (NMP) vagy dimetil-formamid (DMF); nitrilek, pl. acetonitril; szulfoxidok, pl. dimetil-szulfoxid (DMSO); szén-diszulfid; karbonsavak, pl. hangyasav vagy ecetsav; nitrovegyületek, pl. nitro-metán vagy nitro-benzol; észterek, pl. etil-acetát, vagy ezen oldószerek elegyei.

A bifenil-SO₂NH₂ csoportot előnyösen terciér butil-származéka formájában alkalmazzuk. A terc-butil-csoportot pl. TFA-val hasítjuk le inert oldószerezrel vagy anélkül, előnyösen kis mennyiségű anizol (1 térfogat%) hozzáadásával.



Egy cianocsoportot amidinocsoporttá alakíthatunk, ha pl. hidroxil-aminnal reagáltatjuk, majd az N-hidroxi-amidint redukáljuk hidrogénnel katalizátor, pl. palládium-csontszén jelenlétében. Az (I) általános képletű amidin előállításához hozzáadhatunk a nitrilhez ammóniát is. Az adagolást előnyösen többlépéses eljárással végezzük önmagában ismert módon: a) a nitrilt tioamiddá alakítjuk kénhidrogén alkalmazásával, a tioamidot a megfelelő S-alkil-imido-tioészterre alakítjuk alkilező szerrel, pl. metil-jodiddal, és a tioésztert ammóniával reagáltatva amidint kapunk, b) a nitrilt a megfelelő imidoészterre alakítjuk alkohollal, pl. etanollal sósav jelenlétében, és ezt az észtert ammóniával kezeljük, vagy c) a nitrilt lítium-bisz(trimetil-szilil)-amiddal reagáltatjuk, majd a terméket hidrolizáljuk.

Az észtereket elszappanosíthatjuk, pl. ecetsavval, vagy alkalmazhatunk nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot vízben, víz/tetrahidrofurán elegyében vagy víz/dioxán elegyében, 0-100 °C-on.

Ezenkívül a szabad aminocsoportokat ismert módon acilezhetjük savkloriddal, -anhydriddel, vagy alkilezhetjük szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkil-halogeniddal, előnyösen inert oldószerben, pl. diklór-metánban vagy tetrahidrofuránban, és/vagy bázis jelenlétében, pl. trietilaminban vagy piridinben, -60 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten.

Egy (I) általános képletű a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatunk, ha savat alkalmazunk, pl. ekvivalens mennyiségi bázist és savat reagáltatunk inert oldószerben, pl. etanolban, majd bepároljuk. Savként a reakcióhoz használhatunk különösen



olyanokat, amelyekkel fiziológiailag elfogadható sókat képezhetünk. Így használhatunk szervetlen savakat, pl. kénsavat, salétromsavat, hidrogén-halogenidet, pl. sósavat vagy hidrogénbromidot, foszforsavat, pl. orto-foszforsavat, vagy szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos monoértékű vagy többértékű karbonsavat, szulfonsavat vagy kénsavat, pl. hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etán-diszulfonsavat, 2-hidroxi-etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, para-toluolszulfonsavat, naftalin-mono- és diszulfonsavat, lauril-kénsavat. Fiziológiailag nem elfogadható savakkal képezett sókat, pl. pikrátokat is használhatunk az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására.

Az (I) általános képletű vegyületek a megfelelő fémsókká is átalakíthatók, különösen alkálifém- vagy alkáliföldfémsókká, vagy a megfelelő ammóniumsókká bázisok, pl. nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát alkalmazásával. Használhatunk fiziológiailag elfogadható szerves bázisokat, pl. etanol-amint is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek lehetnek aszimmetrikusak is molekulaszervezetüknek megfelelően, és ennek megfelelően különböző enantiomer formákban fordulhatnak elő. Előfordulhatnak tehát racém vagy optikailag aktív formában is.



Minthogy a találmány szerinti vegyületek racemátjai vagy sztereoizomerjei különböző gyógyászati hatással rendelkezhetnek, kívánatos lehet az enantiomerek alkalmazása. Ezekben az esetekben a végterméket vagy akár már az intermediereket is enantiomer vegyületekké választhatjuk külön kémiai vagy fizikai módszerrel, amely a szakember számára ismert, vagy ilyeneket alkalmazhatunk a szintézisben is.

Racém aminok esetében a diasztereomereket az elegyből képezzük optikailag aktív rezolváló szerrel történő reagáltatással. Rezolváló szerként alkalmasak az optikailag aktív savak, pl. a borkősav, diacetil-borkősav, dibenzoil-borkősav, mandulasav, almasav, tejsav, R és S formái, vagy a megfelelő N-védett aminosavak, pl. N-benzoil-prolin vagy N-benzol-szulfonil-prolin R vagy S formája, vagy különböző, optikailag aktív kámfor-szulfonsavakat is használhatunk. Előnyös, ha kromatográfiásan végezzük az enantiomer rezolválást optikailag aktív rezolváló szer segítségével, ilyen pl. a dinitro-benzoil-fenil-glicin, cellulóz-triacetát vagy más szénhidrátszármazék vagy királisan továbbalakított metakrilát polimerek, amelyek szilikagélre vannak rögzítve. Eluáló szerként ebből a célból használhatunk vizes vagy alkoholos oldószer elegyeket, pl. hexán/izopropanol/acetonitril pl. 82:15:3 arányú elegyét.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sói alkalmazására gyógyszerkészítmények előállítására, különösen nem kémiai módszerrel. Átalakíthatók megfelelő dózisformává legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félig folyékony segédanyaggal vagy



hordozóval, és kívánt esetben egy vagy több további hatóanyaggal is kombinálhatjuk.

A találmány kiterjed gyógyszerkészítményekre, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazzák.

Ezeket a készítményeket gyógyszerként alkalmazhatjuk a humán vagy állatgyógyászatban. Segédanyagként alkalmazhatunk szerves vagy szervetlen anyagokat, amelyek enterális, pl. orális, parenterális vagy topikális adagolásra alkalmasak, és nem reagálnak az új vegyületekkel. Ilyenek pl. a víz, növényi olajok, benzil-alkoholok, alkilén-glikolok, polietilén-glikolok, glicerín-triacetát, zselatin, szénhidrátok, pl. laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum vagy vazelin. Orális adagolásra alkalmasak különösen a tabletták, pirula, bevont tabletták, kapszula, por, granulátum, szirup, lé, cseppek; rektális adagolásra megfelelőek a kúpok; parenterális adagolásra az oldatok, előnyösen olaj-alapú vagy vizes oldatok, továbbá szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok; topikális adagolásra megfelelőek a kenőcsök, krémek vagy porok. Az új készítmények liofilizálhatók is, és a kapott liofilizátumot pl. felhasználhatjuk injekciós készítmények előállítására. A megadott készítmények sterilizálhatók és/vagy tartalmazhatnak segédanyagot, pl. csúszást elősegítő szert, konzerváló szert, stabilizáló és/vagy nedvesítő szert, emulgeáló szert, ozmózisnyomást módosító sókat, puffereket, színezékeket, ízesítőanyagokat és/vagy számos további hatóanyagot, pl. egy vagy több vitamint.

Az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sóik alkalmazhatók trombo-embóliás betegségek,



pl. trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érplasztika utáni resztenózis és claudicatio intermittens kezelésére és/vagy megelőzésére.

Általában a találmány szerinti vegyületeket előnyösen kb. 1-500 mg, különösen 5-100 mg közötti dózisban adagoljuk dózisegységenként. A napi dózis előnyösen kb. 0,02 – 10 mg/testsúlykg között változik. Azonban minden páciens speciális dózisa függ számos tényezőtől, így például az alkalmazott vegyület hatékonyságától, a beteg korától, testsúlyától, általános egészségi állapotától, nemétől, étrendjétől, az adagolás idejétől és módszerétől, a kiválasztás sebességétől, a gyógyszer-kombinációtól és a betegség súlyosságától. Előnyös az orális adagolás.

A fentiekben és az alábbiakban valamennyi hőmérsékletet °C-ban adunk meg. Az alábbi példákban a szokásos feldolgozás azt jelenti, hogy szükség esetén vizet adunk hozzá, szükség esetén a pH-t 2-10-re állítjuk a végtermék szerkezetétől függően, az elegyet etil-acetáttal vagy diklór-metánnal extraháljuk, a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, a terméket szilikagélen kromatográfiásan és/vagy kristályosítással tisztítjuk. Az R_f értékek szilikagélen értendők, az eluáló szer etil-acetát/metanol 9:1 arányú elegye.

Tömegspektrometria (MS): EI (elektron ionizáció) M^+

FAB (fast atom bombardment) $(M+H)^+$

Az 1. és 2. példában leírt α -diszubsztituált aminosav N-arilezést az alábbi irodalmi módszer analógiájára végezzük: Tetrahedron: Asymmetry, 7. kötet, 11. szám, 3075. oldal, 1996.



1. példa

5,36 g 2-metil-alanin, 11,91 g jód-benzonitril, 3,03 g tetrakis(trifenil-foszfín)palládium(0), 0,49 g réz(I)jodid, 7,186 g kálium-karbonát, 3,25 g tetra-n-butil-ammónium-jodid 100 ml 1-metil-2-pirrolidonnal, 40 ml piridinnel és 10 ml vízzel képezett oldatát 4 óra hosszat keverjük 100 °C-on. A szokásos feldolgozással 2-(3-ciano-fenil-amino)-2-metil-propionsavat kapunk („AA”), FAB 205.

Az alábbi vegyületeket analóg állítjuk elő:

1-(3-ciano-fenil-amino)-ciklopentán-karbonsav;

1-(3-ciano-fenil-amino)-ciklohexán-karbonsav;

mono-terc-butil-4-(3-ciano-fenil-amino)-piperidin-1,4-dikarboxilát;

4-(3-ciano-fenil-amino)-tetrahidropirán-4-karbonsav;

4-(3-ciano-fenil-amino)-tetrahidrotiopirán-4-karbonsav;

4-(3-ciano-fenil-amino)-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karbonsav.

2. példa

Az 1. példa analógiájára 3-(3-jód-fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (amelyet 3-jód-benzonitril és hidroxil-amin-hidroklorid piridinben történő melegítésével kapunk) és 2-metil-alanin reagáltatásával 2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino]-2-metil-propionsavat kapunk („AB”), FAB 262.

Az alábbi vegyületeket analóg állítjuk elő:

1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino]-ciklopentán-karbonsav;

1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino]-ciklohexán-karbonsav;

mono-terc-butil-4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-
-amino]-piperidin-1,4-dikarboxilát;

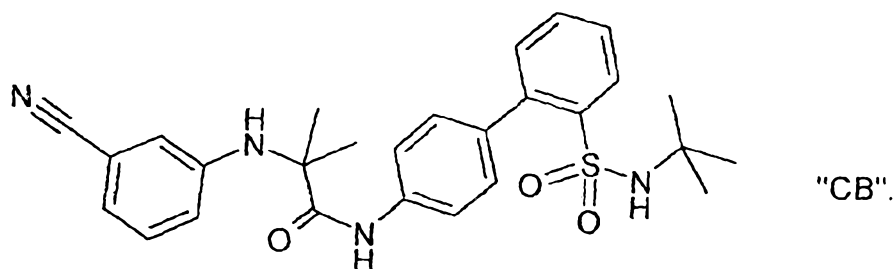
4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino]-tetrahidro-
pirán-4-karbonsav;

4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino]-tetrahidro-
tiopirán-4-karbonsav;

4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino]-1,1-dioxo-
-tetrahidrotiopirán-4-karbonsav.

3. példa

1,13 g „AA”, 1,68 g N-terc-butil-4-amino-bifenil-2-
szulfonamid („CA”), 1,41 g 2-klór-1-metil-piridinium-jodid és
0,94 ml N-etil-diizopropil-amin 40 ml etil-acetáttal képezett ol-
datát 6 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet
a szokásos feldolgozásnak vetjük alá, és a maradékot
szilikagélen kromatografáljuk. 0,38 g N-(2'-terc-butil-szulfamoil-
bifenil-4-il)-2-(3-ciano-fenil-amino)-2-metil-propion-amidot ka-
punk („CB”), op. 190-193 °C, FAB 491



A „CA” és az 1. példában kapott vegyületek analóg reakci-
ójával az alábbi termékeket állítjuk elő:

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-ciano-fenil-
-amino)-ciklopentán-karboxamid;



N-(2'-terc-butil-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-ciano-fenil-
-amino)-ciklohexán-karboxamid;

terc-butil-4-(2'-terc-butil-szulfamoil-bifenil-4-il-karbamoil)-
-4-(3-ciano-fenil-amino)-piperidin-1-karboxilát;

N-(2'-terc-butil-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-ciano-fenil-
-amino)-tetrahidropirán-4-karboxamid;

N-(2'-terc-butil-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-ciano-fenil-
-amino)-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid;

N-(2'-terc-butil-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-ciano-fenil-
-amino)-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid.

4. példa

A 3. példa analógiájára 4'-amino-bifenil-2-szulfonamidot a
2. példában kapott vegyületekkel reagáltatva a következő ter-
mékeket kapjuk:

N-(szulfamoil-bifenil-4-il)-2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-
-il)-fenil-amino]-2-metil-propionamid („DB”), FAB 492;

N-(szulfamoil-bifenil-4-il)-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-
-il)-fenil-amino]-ciklopentán-karboxamid;

N-(szulfamoil-bifenil-4-il)-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-
-il)-fenil-amino]-ciklohexán-karboxamid;

terc-butil-4-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il-karbamoil)-4-[3-(5-
-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil-amino]-piperidin-1-karboxilát;

N-(szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-
-il)-fenil-amino]-tetrahidropirán-4-karboxamid;

N-(szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-
-il)-fenil-amino]-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid;

N-(szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-
-il)-fenil-amino]-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid.

5. példa

0,32 g „CB”, 0,45 g hidroxil-ammónium-klorid 1,04 g nátrium-karbonát 30 ml metanollal és 0,3 ml vízzel képezett oldatát 3 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd szokott módon feldolgozva 0,38 g N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-2-metil-propion-amidot kapunk („EA”), FAB 524.

A 3. példában kapott vegyületek analóg reakcióival a következő termékeket kapjuk:

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-ciklopentán-karboxamid;

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-ciklohexán-karboxamid;

terc-butyl-4-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il-karbamoil)-4-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-piperidin-1-karboxilát;

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-tetrahidropirán-4-karboxamid;

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-tetrahidrotiopirán-4-karbonsav-amid;

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid.

6. példa

Egy csepp ecetsavat és víznedves Raney nikkelt adunk 0,26 g „EA” 30 ml metanolos oldatához, és az elegyet hidrogén-atmoszférában 24 óra hosszat keverjük. A katalizátort eltávolítjuk, és a szokott módon feldolgozva 0,4 g N-(2'-terc-butyl-

szulfamoil-bifenil-4-il)-2-(3-amidino-fenil-amino)-2-metil-propionamid-acetátot kapunk („FA”), op. 153 °C, FAB 508.

Az 5. példában kapott vegyületek analóg hidrogénezésével az alábbi termékeket kapjuk:

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-ciklopentán-karboxamid-acetát;

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-ciklohexán-karboxamid-acetát;

terc-butyl-4-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il-karbamoil)-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-1-karboxilát-acetát;

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-tetrahidropirán-4-karboxamid-acetát;

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-acetát;

N-(2'-terc-butyl-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-acetát.

7. példa

0,128 g „FA” 20 ml trifluor-ecetsavval és 1,4 ml anizollal képezett oldatát szobahőmérsékleten 3 órát keverjük. Az oldószer eltávolítása után a maradékot éterrel eldörzsölve 0,13 g N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-(3-amidino-fenil-amino)-2-metil-propionamid-trifluor-acetátot kapunk („GA”), op. 197 °C, FAB 452.

A 6. példában kapott vegyületekből analóg módon az alábbi termékeket kapjuk:

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-ciklopentán-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-
-ciklohexán-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-piperidin-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-tetrahidropirán-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-(3-amidino-fenil-amino)-1,1-
-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-trifluor-acetát.

8. példa

Az 5. példában kapott vegyületeket a 7. példa analógiájára
reagáltatjuk, és a következő termékeket kapjuk:

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-
-amino]-2-metil-propion-amid-trifluor-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-
-amino]-ciklopentán-karboxamid-trifluor-acetát, op. 108 °C, FAB
494;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-
-amino]-ciklohexán-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-
-amino]-piperidin-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-
-amino]-tetrahidropirán-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-
-amino]-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-
-amino]-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid.

9. példa

A 4. példában kapott vegyületekből a 6. példa analógiájára a következő termékeket kapjuk:

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-(3-amidino-fenil-amino)-2-metil-propion-amid-acetát, FAB 478;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-ciklopentán-karboxamid-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-ciklohexán-karboxamid-acetát, FAB 492;

terc-butil-4-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il-karbamoil)-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-1-karboxilát-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-tetrahidropirán-4-karboxamid-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-acetát.

10. példa

2'-Metánszulfonil-bifenil-4-il-aminból és az 1. példában kapott vegyületekből a 3., 5. és 6. példa analógiájára reagáltatva, és trifluor-ecetsavval sót képezve a következő vegyületeket kapjuk:

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-(3-amidino-fenil-amino)-2-metil-propionamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-ciklopentán-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-ciklohexán-karboxamid-trifluor-acetát;



N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-piperidin-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-tetrahidropirán-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-trifluor-acetát.

11. példa

Az 5. példa analógiájára, a következő kiindulási anyagokból:

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-(3-ciano-fenil-amino)-2-
-metil-propion-amid;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-1-(3-ciano-fenil-amino)-
-ciklopentán-karboxamid;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-1-(3-ciano-fenil-amino)-
-ciklohexán-karboxamid;

terc-butyl-4-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il-karbamoil)-4-(3-
-ciano-fenil-amino)-piperidin-1-karboxilát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-ciano-fenil-amino)-
-tetrahidropirán-4-karboxamid;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-ciano-fenil-amino)-
-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-ciano-fenil-amino)-
-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-ciano-fenil-amino)-
-ciklohexán-karboxamid;



majd trifluor-ecetsavval sőt képezve a következő vegyületeket kapjuk:

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-2-metil-propionamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-ciklopentán-karboxamid-trifluor-acetát,

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-ciklohexán-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-piperidin-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-tetrahidropirán-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid-trifluor-acetát;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-ciklohexán-karboxamid-trifluor-acetát, FAB 508.

12. példa

A következő vegyületeket a 10. példa analógiájára kapjuk:

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-1-etoxi-karbonil-4-karboxamid;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-1-metoxi-karbonil-metil-4-karboxamid;

N-(2'-metánszulfonil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-1-karboxi-metil-4-karboxamid.



13. példa

A következő vegyületeket a 7. példa analógiájára állítjuk elő:

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-piperidin-1-etoxi-karbonil-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-piperidin-1-metoxi-karbonil-metil-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-amino)-
-piperidin-1-karboxi-metil-4-karboxamid.

14. példa

A következő vegyületeket 4-piridin-4-il-fenil-aminból kiindulva analóg állítjuk elő:

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-2-(3-amidino-fenil-amino)-2-metil-
-propion-amid;

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-1-(3-amidino-fenil-amino)-
-ciklopentán-karboxamid;

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-1-(3-amidino-fenil-amino)-
ciklohexán-karboxamid;

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-
-4-karboxamid;

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-4-(3-amidino-fenil-amino)-tetra-
hidropirán-4-karboxamid;

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-4-(3-amidino-fenil-amino)-tetra-
hidrotiopirán-4-karboxamid;

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-4-(3-amidino-fenil-amino)-1,1-
-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid;

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-
-1-etoxi-karbonil-4-karboxamid;



N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-
-1-metoxi-karbonil-metil-4-karboxamid;

N-[4-(piridin-4-il)-fenil]-4-(3-amidino-fenil-amino)-piperidin-
-1-karboxi-metil-4-karboxamid.

15. példa

3-Ciano-fenil-szulfonil-kloridot 2-metil-alaninnal kondenzálunk a szokásos körülmények között, és 2-(3-ciano-fenil-szulfonil-amino)-2-metil-propionsavat kapunk.

A következő vegyületeket analóg állítjuk elő:

1-(3-ciano-fenil-szulfonil-amino)-ciklopentán-karbonsav;

1-(3-ciano-fenil-szulfonil-amino)-ciklohexán-karbonsav;

mono-terc-butil-4-(3-ciano-fenil-szulfonil-amino)-piperidin-
-1,4-dikarboxilát;

4-(3-ciano-fenil-szulfonil-amino)-tetrahidropirán-4-
-karbonsav;

4-(3-ciano-fenil-szulfonil-amino)-teterahidrotiopirán-4-
-karbonsav;

4-(3-ciano-fenil-szulfonil-amino)-1,1-dioxo-tetrahidrotio-
pirán-4-karbonsav.

A 3., 5., 6. és 7. példa analógiájára kapjuk az alábbi vegyületeket:

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-(3-amidino-fenil-szulfonil-
-amino)-2-metil-propion-amid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-szulfonil-
-amino)-ciklopentán-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-szulfonil-
-amino)-ciklohexán-karboxamid;



N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-szulfonil-
-amino)-piperidin-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-szulfonil-
-amino)-tetrahidropirán-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-szulfonil-
-amino)-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-szulfonil-
-amino)-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid.

A következő vegyületeket analóg állítjuk elő 3-ciano-
benzoil-kloridból kiindulva:

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-(3-amidino-fenil-karbonil-
-amino)-2-metil-propion-amid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-karbonil-
-amino)-ciklopentán-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-karbonil-
-amino)-ciklohexán-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-karbonil-
-amino)-piperidin-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-karbonil-
-amino)-tetrahidropirán-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-karbonil-
-amino)-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid;

N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-4-(3-amidino-fenil-karbonil-
-amino)-1,1-dioxo-tetrahidrotiopirán-4-karboxamid.

Az alábbi példák a gyógyszerkészítményekre vonatkoznak.

A példa: injekciós fiolák

100 g (I) képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-
foszfát 3 ml kétszer desztillált vizes oldatát 2N sósavval 6,5 pH-



ra állítjuk, sterilen leszűrjük és injekciós fiolákba visszük, steril körülmények között liofilizáljuk, steril körülmények között lezárjuk. Minden injekciós fiola 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példa: kúp

20 g (I) képletű hatóanyag, 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj elegyét megolvasztjuk, formába öntjük és hagyjuk lehűlni. Minden kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példa: oldat

1 g (I) képletű hatóanyagból, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -ból, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ -ból és 0,1 g benzalkónium-kloridból 940 ml kétszer desztillált vízben oldatot készítünk. A pH-t 6,8-ra állítjuk, az oldatot 1 literre feltöltjük, besugárzással sterilizáljuk. Ezt az oldatot szemcseppek formájában használhatjuk.

D példa: kenőcs

500 mg (I) képletű hatóanyagot elkeverünk 99,5 g vazelin-nel aszeptikus körülmények között.

E példa: tabletta

1 kg (I) képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát elegyét tablettákká préseljük a szokott módon úgy, hogy minden tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

F példa: bevont tabletta

Az E példa analógiájára tablettákat préselünk, és ezt követően a szokott módon szacharóz, burgonyakeményítő, talkum, tragantmézga és festék elegyéből készült bevonattal bevonjuk.

G példa: kapszula



2 kg (I) képletű hatóanyagot keményszselatin kapszulákba töltünk oly módon, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H példa: ampulla

1 kg (I) képletű hatóanyag 60 liter kétszer desztillált vízzel készített oldatát sterilen leszűrjük, ampullákba töltjük, liofilizáljuk steril körülmények között, és ugyanígy lezárjuk. Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek - ahol

R^1 jelentése H, Cl, F, OH, OA, $O-(CH_2)_n-Ar$, NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN, $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH-O-COHet)-NH_2$, $C(=NH)-OA$, $C(=NH)NHNH_2$, $C(=NH)NHNHA$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Het$, $NH-C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$,
a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése egymástól függetlenül H, A, CF_3 , Cl, F, COA, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CH_2NH_2 , CH_2NHCOA , $CH_2NHCOOA$, OH, OA, OCF_3 , NO_2 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA vagy SO_2NA_2 ;

R^3 jelentése A, $(CH_2)_n-Ar$ vagy $(CH_2)_n-Het$;

R^4 jelentése A;

R^3 és R^4 jelentése együtt $(CH_2)_p$, $(CH_2)_n-N(R^8)-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-CH(NH_2)-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-CH(NH-COOA)-(CH_2)_2-$,



$(\text{CH}_2)_2\text{-CH}(\text{NH-CH}_2\text{-COOA})\text{-(CH}_2)_2\text{-}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}[\text{NH-CH(A)-COOA}]\text{-(CH}_2)_2\text{-}$,
 $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{, } (\text{CH}_2)_2\text{-S(O)}_m\text{-(CH}_2)_2$ vagy c) általános
képletű csoport;

R^5 , $\text{R}^{5'}$, $\text{R}^{5''}$, $\text{R}^{5'''}$ és $\text{R}^{5''''}$ jelentése egymástól függetlenül
 $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COOA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-(CH}_2)_m\text{-Het}$, Ar, Py vagy R^2 ;

R^6 jelentése OH, A vagy Ar;

R^7 , $\text{R}^{7'}$, $\text{R}^{7''}$ és $\text{R}^{7'''}$ jelentése egymástól függetlenül H, Hal, OH,
OA, COOH, COOA, $\text{COO(CH}_2)_m\text{Ar}$, CONH_2 , CONHA vagy
 CONA_2 ;

R^8 jelentése H, A, COA, COOA, $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-COOA}$,
 $\text{COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$, $\text{COO-(CH}_2)_m\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-(CH}_2)_m\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONHA}$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{-CONA}_2$, SO_2A vagy SO_3H ;

R^9 jelentése H, A vagy benzilcsoport;

U jelentése CO vagy CH_2 ;

V jelentése NH vagy CO;

W nincs jelen vagy CO;

X jelentése CH vagy N;

Y jelentése nincs jelen vagy CH_2 , CO vagy SO_2 ;

A jelentése egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos, 1-20 szén-
atomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoportot
O vagy S atomok, -CH=CH- vagy $\text{-C}\equiv\text{C-}$ helyettesít, és/vagy
1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesít;

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amelyek szubsztí-
tuátlanok vagy mono-, di- vagy tri-szubsztituáltak a kö-
vetkező szubsztituensekkel: A, CF_3 , Hal, OH, OA, OCF_3 ,
 SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NHCHO,



NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', COO-(CH₂)_m-Het, CONH₂, CONHA, CONA₂, CONHAr', CHO, COA, COAr', CH₂Ar', (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCHO, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNHCOOA, (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mAr', (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mHet, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA vagy C(=NH)NHCOOAr';

Ar' jelentése fenil- vagy naftilcsoport, melyek mindegyike szubsztituálatlan vagy mono-, di- vagy tri-szubsztituált a következő csoportokkal: A, OR⁹, N(R⁹)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁹, CON(R⁹)₂, COR⁹ vagy S(O)₂A;

Het jelentése mono- vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos, 1-4 nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó csoport, amely nitrogén- vagy szénatomon keresztül kötődik, és amely szubsztituálatlan vagy mono-, di-, tri- vagy tetra-szubsztituált az alábbi csoportokkal: A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', CONH₂, CONHA, COA, COAr', CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' és/vagy karbonil-oxigénatommal;

Py jelentése 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport, amely szubsztituálatlan vagy mono- vagy poli-szubsztituált az alábbi csoportokkal: A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA,



CH_2OH , CH_2OA , CH_2OAr , CH_2OCOA , NO_2 , NH_2 , NHA vagy NA_2 ;

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;

n értéke 1 vagy 2;

m értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 2, 3, 4 vagy 5 –

és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 jelentése Cl , F , NH_2 , NHCOA , NHCOOA , $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, CN , CONH_2 , CSNH_2 , C(=NH)SA , C(=NH)NH_2 , C(=NH-OH)-NH_2 , C(=NH-O-COA)-NH_2 , $\text{C(=NH-O-COAr)-NH}_2$, $\text{C(=NH-O-COHet)-NH}_2$, C(=NH)NH-COOA , C(=NH)NH-COA , $\text{C(=NH)NH-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$, $\text{C(=NH)NH-COO-(CH}_2)_m\text{-Het}$, NH-C(=NH)NH-COOA , $\text{NHC(=NH)NH-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$, a) vagy b) képletű csoport, és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 jelentése F , NH_2 , NHCOA , NHCOOA , $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, CN , CONH_2 , CSNH_2 , C(=NH)SA , C(=NH)NH_2 , C(=NH-OH)-NH_2 , C(=NH-O-COA)-NH_2 , $\text{C(=NH-O-COAr)-NH}_2$, C(=NH)NH-COOA , C(=NH)NH-COA , $\text{C(=NH)NH-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$, NH-C(=NH)NH-COOA , $\text{NHC(=NH)NH-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$, a) vagy b) képletű csoport;

Ar jelentése fenilcsoport –

és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol



R^1 jelentése F , NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy fluoratom;

Ar jelentése fenilcsoport –

és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereoizomerjei.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 jelentése F , NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy fluoratom;

Ar jelentése fenilcsoport;

R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 és R^4 jelentése együtt a következő csoportok valamelyike:

$(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$,
 $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$,



COOCH(A)- , $(\text{CH}_2)_2\text{-S(O)}_m\text{-(CH}_2)_2$ vagy $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport; valamint gyógyászati lag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 jelentése F, NH_2 , NHCOA , NHCOOA , $\text{NH-(CH}_2)_n\text{-Ar}$, CN , CONH_2 , CSNH_2 , C(=NH)SA , C(=NH)NH_2 , C(=NH-OH)-NH_2 , C(=NH)-O-COA-NH_2 , $\text{C(=NH-O-COAr)-NH}_2$, C(=NH)NH-COOA , C(=NH)NH-COA , $\text{C(=NH)NH-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$, NH-C(=NH)NH-COOA , $\text{NHC(=NH)NH-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$, a) vagy b) általános képletű csoport;

R^2 , $\text{R}^{2'}$ és $\text{R}^{2''}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy fluoratom;

Ar jelentése fenilcsoport;

R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike lehet: $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{NH(CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)\text{-N(COOA)-CH}_2$, $(\text{CH}_2)\text{-N(CH}_2\text{COOA)-CH}_2$, $(\text{CH}_2)\text{-N(CH}_2\text{COOH)-CH}_2$, $(\text{CH}_2)\text{-N(CH}_2\text{COOA)-(CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)\text{-N(CH}_2\text{COOH)-(CH}_2)_2$, COOCH(A)- , $(\text{CH}_2)_2\text{-S(O)}_m\text{-(CH}_2)_2$ vagy $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy szubsztituálatlan 4-piridil-csoport

$\text{R}^{5'}$, $\text{R}^{5''}$, $\text{R}^{5'''}$ és $\text{R}^{5''''}$ jelentése hidrogénatom –



és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

- R^1 jelentése H, Cl, F, NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH)-OA$, $C(=NH)NHNH_2$, $C(=NH)NHNHA$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $NH-C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$ vagy a) vagy b) általános képletű csoport;
- R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy fluoratom;
- R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $COOCH(A)-$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoport, vagy szubsztituálatlan 4-piridil-csoport;
- $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^6 jelentése OH, A vagy Ar;
- R^7 jelentése H, A vagy Ar;
- R^8 jelentése H, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$ vagy $(CH_2)_m-CONA_2$;



R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;
 U jelentése CO;
 V jelentése NH;
 W hiányzik;
 X jelentése CH vagy N;
 Y jelentése hiányzik;
 A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomos alkilcsoport vagy CF_3 ;
 Ar jelentése fenilcsoport;
 n értéke 1 vagy 2;
 m értéke 0, 1 vagy 2;
 p értéke 4 vagy 5;
 és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 jelentése F, NH_2 , $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$ vagy $C(=NH-OH)-NH_2$;

R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy fluoratom;

R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;



- R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal mono-szubsztituált, vagy szubsztituálatlan 4-piridil-csoport
- $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^7 jelentése H, A vagy Ar;
- R^8 jelentése $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-COOA}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-COO-(CH}_2)_n\text{-Ar}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-COO-(CH}_2)_n\text{-Het}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{-CONHA}$ vagy $(\text{CH}_2)_m\text{-CONA}_2$;
- R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;
- U jelentése CO;
- V jelentése NH;
- W jelentése hiányzik;
- X jelentése CH;
- Y jelentése hiányzik;
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport;
- Ar jelentése fenilcsoport;
- n értéke 1 vagy 2;
- m értéke 0, 1 vagy 2;
- p értéke 4 vagy 5 –
- és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

- R^1 jelentése hidrogénatom;
- R^2 jelentése CH_2NH_2 , CH_2NHCOA vagy CH_2NHCOOA ;
- $R^{2'}$ és $R^{2''}$ egymástól függetlenül hidrogénatom;
- R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

- R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely mono-szubsztituált SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal, vagy szubsztituátlan 4-piridil-csoport;
- $R^{5'}$ jelentése fluoratom,
- $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;
- R^7 jelentése hidrogénatom, A vagy Ar;
- R^8 jelentése H, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$ vagy $(CH_2)_m-CONA_2$;
- R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;
- U jelentése CO;
- V jelentése NH;
- W hiányzik;
- X jelentése CH;
- Y hiányzik;
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport;
- Ar jelentése fenilcsoport;
- n értéke 1 vagy 2;
- m értéke 0, 1 vagy 2;
- p értéke 4 vagy 5 –

és gyógyászati lag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 jelentése CN , $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$ vagy b) képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése hidrogénatom;

R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal monoszubsztituált, vagy szubsztituálatlan 4-piridil-csoport;

$R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;

R^6 jelentése metilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, A vagy Ar;

R^8 jelentése $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$ vagy $(CH_2)_m-CONA_2$;

R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;

U jelentése CO;

V jelentése NH;

W hiányzik;

X jelentése CH vagy N;

Y hiányzik;

A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metil-csoport;

Ar jelentése fenilcsoport;

n értéke 1 vagy 2;

m értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 4 vagy 5 –

és gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 jelentése CN , $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$ vagy b) képletű csoport;

R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése hidrogénatom;

R^3 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 és R^4 együtt a következő csoportok valamelyike: $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-CH_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOA)-(CH_2)_2$, $(CH_2)-N(CH_2COOH)-(CH_2)_2$, $(CH_2)_2-S(O)_m-(CH_2)_2$ vagy $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, ahol A jelentése 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport;

R^5 jelentése SO_2NH_2 , SO_2NHA , CH_2COOH vagy fenilcsoport, amely SO_2NHA , SO_2NH_2 vagy SO_2A csoporttal monoszubsztituált, vagy szubsztituált 4-piridil-csoport;

$R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése hidrogénatom;

R^6 jelentése metilcsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, A vagy Ar;

- R^8 jelentése $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$,
 $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$
 vagy $(CH_2)_m-CONA_2$;
- R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport;
- U jelentése CO;
- V jelentése NH;
- W hiányzik;
- X jelentése CH vagy N;
- Y hiányzik vagy jelentése SO_2 vagy CO;
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport vagy
 trifluor-metil-csoport;
- Ar jelentése fenilcsoport;
- n értéke 1 vagy 2;
- m értéke 0, 1 vagy 2;
- p értéke 4 vagy 5 –
 vagy gyógyászatilag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-
 izomerjei.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek:

- a) 2-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-metil-propion-amid;
- b) 2-(3-amidino-fenil-amino)-N-(2'-terc-butil-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-metil-propion-amid;
- c) 1-[3-(N-hidroxi-amidino)-fenil-amino]-N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-ciklopentán-karboxamid;
- d) 1-(3-amidino-fenil-amino)-N-(2'-terc-butil-szulfamoil-bifenil-4-il)-ciklopentán-karboxamid;
- e) 2-(3-amidino-fenil-amino)-N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-2-metil-propion-amid;

- f) 1-(3-amidino-fenil-amino)-N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-ciklopentán-karboxamid;
- g) N-(2'-szulfamoil-bifenil-4-il)-1-(3-amidino-fenil-amino)-ciklohexán-karboxamid –

és gyógyászati lag elfogadható sói, szolvátjai és sztereo-izomerjei.

13. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sói előállítására, azzal jellemezve, hogy funkció s származékaik egyikéből felszabadítjuk szolvolizáló és/vagy hidrogenolizáló szerrel történő kezeléssel:

i) felszabadítunk egy amidinocsoportot az oxadiazol-származékukból vagy oxazolidinonszármazékukból hidrogenolízissel vagy szolvolízissel;

ii) egy szokásos amino-védőcsoportot hidrogénnel helyettesítünk szolvolizáló vagy hidrogenolizáló szerrel kezelve, vagy egy aminocsoportot felszabadítunk, amelyet egy szokásos védőcsoport véd;

és/vagy egy (I) általános képletű bázist vagy savat sóvá alakítunk.

14. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sói és szolvátjai gyógyszerként.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyszerek Xa koagulációs faktor inhibitorokként.

16. A 14. igénypont szerinti gyógyszerek VIIa koagulációs faktor inhibitorokként.

17. A 14., 15. vagy 16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerek trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis,



gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érplasztika utáni resztenózis, claudicatio intermittens, tumor, tumorbetegségek és/vagy tumor áttétek kezelésére.

18. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, 14-17. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszert és adott esetben segédanyagot és/vagy oldószert és adott esetben más hatóanyagot tartalmaz.

19. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai alkalmazása gyógyszer előállítására trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érplasztika utáni resztenózis, claudicatio intermittens, tumor, tumorbetegségek és/vagy tumor áttétek kezelésére.

Merck Patent GmbH

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

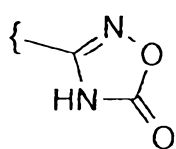
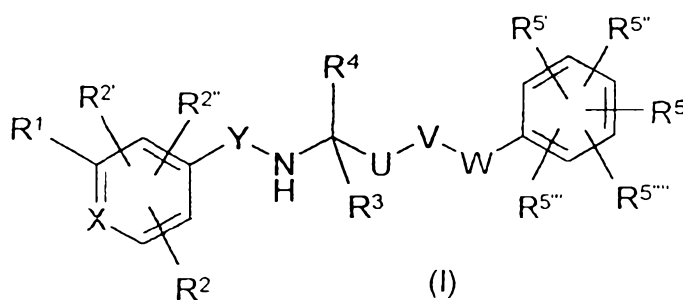
Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

1 oldal rajzzal

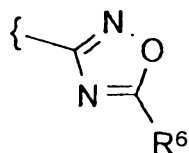
2003. 10. 09.

PK

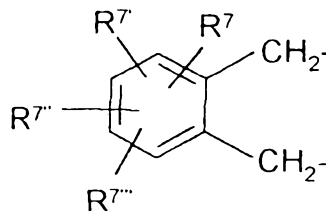
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(a)



(b)



(c)