

Ka koagulációs faktor inhibitor fenoxi-N'-4-(1,1-Dioxo-izotiazolidin-2-yl)fenil-
 karbonamid-származékok, trombembóliás betegségek és tumorok kezelésére
 Gyógyszerbírósági határozat

P 0 4 1 9 8 3

Kivonat

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében vegyületek, ahol

E jelentése Ar vagy Het, amelyek adott esetben R^1 csoporttal monoszubsztituálva lehetnek,

R^1 jelentése CN, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nN(R^2)_2$, $C(=NH)-NH_2$ képletű csoport, amelyek adott esetben $-COR^2$, $-COOR^2$, OR^2 , $OCOR^2$, $OCOOR^2$ képletű csoporttal vagy egy szokásos aminovédőcsoporttal monoszubsztituálva lehetnek, valamint (a) vagy (b) képletű csoport,

R^2 jelentése H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het$ vagy $-[C(R^3)_2]_n$ cikloalkil képletű csoport,

10 R^3 jelentése H vagy A,

W jelentése $-C(R^2)_2$, $-[C(R^2)_2]_2$, $-OC(R^2)_2$, $-NR^2C(R^2)_2$, $-NR^2COOC(R^2)_2$ vagy $-NR^2CONR^2C(R^2)_2$ képletű csoport, vagy monociklusos vagy biciklusos telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatom és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben

15 ~~karboniloxigénatommal~~ monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet, és/vagy Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het$, $-[C(R^3)_2]_n$ cikloalkil, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $O[C(R^3)_2]_oCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 és/vagy $S(O)_m A$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,

20 X $CONR^2$, $CONR^2C(R^3)_2$, $-C(R^3)_2NR^2$, $-C(R^3)_2NR^2C(R^3)_2$, $C(R^3)_2O$ vagy $C(R^3)_2OC(R^3)_2$ képletű csoport,

Y jelentése alkiléncsoport, cikloalkiléncsoport vagy Het-diilcsoport vagy Ar-diilcsoport,

25 T jelentése $(CH_2)_p$ képletű csoport, amely adott esetben R^4 csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet, ahol 1 vagy 2 CH_2 csoport helyett nitrogénatom, oxigénatom és/vagy kénatom állhat,



R^4 jelentése Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$ -Ar, $-[C(R^3)_2]_n$ -Het, $-[C(R^3)_2]_n$ -cikloalkil, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 vagy $S(O)_m A$ képletű csoport vagy karboniloxigénatom,

~~A 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilesőport, ahol 1 vagy 2 CH_2 csoport helyett oxigénatom vagy kénatom és/vagy $-CH=CH-$ csoport állhat, és/vagy 1-7 hidrogénatom helyett fluoratom állhat,~~

Ar jelentése fenilesőport, naftilesőport vagy difenilesőport, amelyek egyenként adott esetben ~~Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$ -Het, $-[C(R^3)_2]_n$ -cikloalkil, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $O[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , $SO_2N(R^2)_2$ és/vagy $S(O)_m A$ képletű~~ csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehetnek,

~~Ar' jelentése fenilesőport, naftilesőport vagy bifenilesőport, amelyek egyenként adott esetben Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$ -Het, $-[C(R^3)_2]_n$ -cikloalkil, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $[C(R^3)_2]_nCOOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$ és/vagy $S(O)_m A$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehetnek,~~

Het jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben ~~Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$ -Ar, $-[C(R^3)_2]_n$ -cikloalkil, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $O[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 és/vagy $S(O)_m A$ képletű~~ csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,

~~Het' jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$ -Ar, $-[C(R^3)_2]_n$ -cikloalkil, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $[C(R^3)_2]_nCOOR^3$, $O[C(R^3)_2]_nCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 és/vagy $S(O)_m A$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,~~

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

~~4 o értéke 1, 2 vagy 3,~~

5 p értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

Q², E² és A jelentései a leírás neművel

és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, valamint ezek tetszőleges arányú elegyei.

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

A találmány szerint vegyületek transzmembrános betegségek és tumorok kezelésére használhatóak fel.

ellenőrző ábra : (1)-(a); (b)

Korai ábrák

P 0 4 1 9 8 3

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Xa koagulációs faktor inhibitor fenoxi-N'-4-(1,1-dioxo-izotiazolidin-2-il)fenil-~~
karbamid ~~valeramid-származékok, tromboembóliás betegségek és tumorek kezelésére~~
eljárás előállítására alkalmazandó és a vegyületeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány Xa koagulációs faktor inhibitor hatású fenoxi-N'-4-(1,1-dioxo-izotiazolidin-2-il)fenil-valeramid-származékokra, ezek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók tromboembóliás betegségek és tumorek kezelésére.

5 A találmány tárgyát képezik közelebbről az (I) általános képletű vegyületek, a képletben

E jelentése Ar vagy Het, amelyek adott esetben R^1 csoporttal monoszubsztituálva lehetnek,

10 R^1 jelentése CN, $\text{CON}(R^3)_2$, $[\text{C}(R^3)_2]_n\text{N}(R^2)_2$, $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ képletű csoport, amelyek adott esetben $-\text{COR}^2$, $-\text{COOR}^2$, OR^2 , OCOR^2 , OCOOR^2 képletű csoporttal vagy egy szokásos aminovédőcsoporttal monoszubsztituálva lehetnek, valamint (a) vagy (b) képletű csoport,

R^2 jelentése H, A, $-\text{C}(R^3)_2]_n-\text{Ar}'$, $-\text{C}(R^3)_2]_n-\text{Het}'$ vagy $-\text{C}(R^3)_2]_n$ -cikloalkil képletű csoport,

15 R^3 jelentése H vagy A,

W jelentése $-\text{C}(R^2)_2-$, $-\text{C}(R^2)_2]_2-$, $-\text{OC}(R^2)_2-$, $-\text{NR}^2\text{C}(R^2)_2-$, $-\text{NR}^2\text{COOC}(R^2)_2-$ vagy $-\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{C}(R^2)_2-$ képletű csoport, vagy monociklusos vagy biciklusos telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatom és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben

20 karboniloxigénatommal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy



triszubsztituálva lehet és/vagy Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-cikloalkil}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{COOR}^2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{COOR}^2$, $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 és/vagy $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,

X CONR^2 , $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$, $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{O-}$ vagy $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{OC}(\text{R}^3)_2$ képletű csoport,

Y jelentése alkilénecsopott, cikloalkilénecsopott vagy Het-diilcsopott vagy Ar-diilcsopott,

10 T jelentése $(\text{CH}_2)_p$ képletű csoport, amely adott esetben R^4 csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet, ahol 1 vagy 2 CH_2 csoport helyett nitrogénatom, oxigénatom és/vagy kénatom állhat,

R^4 jelentése Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-cikloalkil}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{COOR}^2$, $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 vagy $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ képletű csoport vagy karboniloxigénatom,

A 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsopott, ahol 1 vagy 2 CH_2 csoport helyett oxigénatom vagy kénatom és/vagy $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport állhat, és/vagy 1-7 hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

Ar jelentése fenilcsopott, naftilcsopott vagy difenilcsopott, amelyek egyenként adott esetben Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-cikloalkil}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{COOR}^2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{COOR}^2$, $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ és/vagy $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehetnek,

Ar' jelentése fenilcsopott, naftilcsopott vagy bifenilcsopott, amelyek egyenként adott esetben Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-cikloalkil}$, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{COOR}^3$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{COOR}^3$, $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ és/vagy $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehetnek,

30 Het jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy



kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n$ -cikloalkil, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $O[C(R^3)_2]_oCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 és/vagy $S(O)_mA$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,

Het' jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n$ -cikloalkil, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_nCOOR^3$, $O[C(R^3)_2]_oCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 és/vagy $S(O)_mA$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

o értéke 1, 2 vagy 3,

p értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek farmakológiai alkalmazható származékaira, szolvátjaira és sztereoizomer formáira, valamint ezek tetszőleges arányú elegyeire.

A találmány feladata értékes tulajdonságokkal rendelkező új vegyületek kidolgozása, amelyek előnyösen alkalmazhatók gyógyszerkészítmények előállítására.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, és jól elviselhetők. A vegyületek elsősorban a Xa faktort gátolják, és ezért felhasználhatók tromboembóliás betegségek, így trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érműtét utáni újbóli elzáródás és claudicatio intermittens kezelésére és megelőzésére.



A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek ezen kívül gátolják a véralvadás faktorban részt vevő további koagulációs faktorokat, így a VIIa faktort, IXa faktort és trombint.

Antitrombotikus hatással rendelkező aromás amidin-származékok ismertek például az EP 0 540 051, 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 számú iratból.

Tromboembóliás betegségek kezelésére alkalmas ciklusos guanidin-származékok ismertek például a WO 97/08165 számú iratból. Xa faktor inhibitor hatású aromás heterociklusos vegyületek ismertek például a WO 96/10022 számú iratból. Xa faktor inhibitor hatású szubsztituált N-[(aminoiminometil)fenilalkil]azaheterociklusos-amid-származékok ismertek például a WO 96/40679 számú iratból.

A találmány szerinti vegyületek antitrombotikus és antikoaguláns hatása a Xa faktor néven ismert aktivált koagulációs proteázra gyakorolt inhibitor hatással vagy más aktivált szerin proteázokra, így a VIIa faktorra, IXa faktorra vagy trombinra gyakorolt inhibitor hatással magyarázható.

A Xa faktor a komplex véralvadási folyamatban résztvevő proteázok egyike. A Xa faktor a protrombin trombinná történő átalakítását katalizálja. a trombin a fibrinogént fibrin monomerekre hasítja, amelyek térhálósodás után a trombusz képződés elemi alapjait képezik. A trombusz aktiválása tromboembóliás betegségek kialakulásához vezethet. A trombin gátlása azonban a trombusz kialakulásában részt vevő fibrin képzését akadályozza meg. A trombin gátlása mérhető például G. F. Cousins és munkatársai: Circulation 94, 1705-1712 (1996) szerint.

A Xa faktor gátlása tehát megelőzi a trombin képződését. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek sói ezért beavatkoznak a véralvadási folyamatba a Xa faktor gátlásán keresztül, és így megakadályozzák trombuszok képződését.

A Xa faktor találmány szerinti vegyületekkel történő gátlása és az antikoaguláns és antitrombotikus hatékonyság mérése megvalósítható a szokásos in vitro vagy in vivo módszerekkel. Ilyen eljárásokat ismertet például J. Hauptmann és munkatársai: Thrombosis and Haemostasis 63, 220-223 (1990).

A Xa faktor gátlása mérhető például T. Hara és munkatársai: *Thromb. Haemostas.* 71, 314-319 (1994) szerint.

5 A VIIa faktor indítja a koagulációs kaszkád külső részét a szövet faktorhoz történő kötődés után, és részt vesz a X faktor aktiválásában, melynek során Xa faktor képződik. A VIIa faktor gátlása ezért megakadályozza a Xa faktor kialakulását és ezt követően a trombin képzését.

VIIa faktor találmány szerinti vegyületekkel történő gátlása és az antikoaguláns és antitrombotikus hatékonyság mérhető a szokásos *in vitro* vagy *in vivo* módszerekkel. A VIIa faktor gátlásának mérésére alkalmas szokásos eljárást ismertet
10 például H. F. Ronning és munkatársai: *Thrombosis Research* 84, 73-81 (1996).

A IXa faktor a koagulációs kaszkád belső útvonalán generálódik, és szintén részt vesz a X faktor aktiválásában, melynek során Xa faktor képződik. A IXa faktor gátlása ezért a fentiektől eltérő módon akadályozza a Xa faktor képződését.

A IXa faktor találmány szerinti vegyületekkel történő gátlása és az antikoaguláns
15 és antitrombotikus hatékonyság mérhető a szokásos *in vitro* vagy *in vivo* módszerekkel. Megfelelő eljárást ismertet például J. Chang és munkatársai: *Journal of Biological Chemistry* 273, 12089-12094 (1998).

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá tumorok, tumoros betegségek és/vagy tumor áttételek kezelésére. A TF szövetfaktor és a VIIa faktor
20 közötti összefüggést és a különböző típusú rákok kialakulását T.Taniguchi és N.R. Lemoine: *Biomed. Health Res.* 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59 (2000) ismerteti.

A TF/VII faktor és Xa faktor inhibitorok különböző tumorokkal szemben mutatott antitumorális hatékonyságát az alábbi publikációk ismertetik:

25 K.M. Donnelly és munkatársai: *Thromb. Haemost.* 79, 1041-1047 (1998);
E.G. Fischer és munkatársai: *J. Clin. Invest.* 104, 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller és munkatársai: *J. Clin. Invest.* 101, 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg és munkatársai: *Thromb. Haemost.* 82, 88-92 (1999).

Az (I) általános képletű vegyületek ezért gyógyszerhatóanyagként alkalmazhatók
30 a humán és állatgyógyászatban. Előnyösen alkalmazhatók tromboembóliás betegségek,

így trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érműtét utáni újbóli elzáródás, claudicatio intermittens, vénás trombózis, pulmonáris embólia, artériás trombózis, miokardiális isémia, instabil angina és trombózison alapuló sztrók kezelésére és megelőzésére.

- 5 A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá arterioszklerotikus betegségek, így koronáriás artériás betegség, cerebrális artériás betegség vagy perifériás artériás betegség kezelésére vagy megelőzésére.

10 A találmány szerinti vegyületek ezenkívül alkalmazhatók más trombolitikus hatóanyagokkal kombinálva miokardiális infarktus, valamint trombózis, perkután translumináris érműtét (PTCA) és koronáriás bypass műtét utáni újbóli elzáródás kezelésére vagy megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá mikrosebészeti műtét során a trombózis újbóli kialakulásának megakadályozására, valamint antikoagulánsként mesterséges szervek esetén vagy hemodialízis során.

- 15 A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá katéterek tisztítására és a betegek gyógyszerelésének elősegítésére in vivo körülmények között, valamint antikoagulánsként a vér, plazma és más vértermékek tartósítására in vitro körülmények között. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá olyan betegségek esetén, ahol a vér koagulálódása kritikus szerepet játszik a betegség kialakulásában
20 vagy szekunder patológiás folyamatok kialakulásához vezethet. Az ilyenekre példaként említhetők a rákos betegségek, így az áttételes rák, valamint a gyulladásos betegségek, így ízületi gyulladás és diabétesz.

 A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók továbbá a migrén kezelésére (F.Morales-Asin és munkatársai: Headache 40, 45-47 (2000)).

- 25 Az ismertetett betegségek kezelése során a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók más trombolitikusan hatékony vegyületekkel kombinálva. Az ilyenekre példaként említhetők a szövet plazminogén aktivátorok (TPA), módosított TPA, sztreptokináz és urokináz. A találmány szerinti vegyületeket a további hatóanyaggal egyidejűleg vagy attól elkülönítve előbb vagy után adagoljuk. A kombinált

alkalmazásra előnyös példaként említhető az aszpirinnel történő egyidejű adagolás a vérrögképződés újbóli megjelenésének megakadályozására.

A találmány szerinti vegyületek kombinálhatók továbbá vérlemezke glikoprotein receptor (IIb/IIIa) antagonistákkal, amelyek gátolják a vérlemezkek aggregációját.

5 A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái előállítására, olya módon, hogy

a) a vegyületet funkcionális származékából szolvilizálószerrel és/vagy hidrogénező-szerrel kezelve felszabadítjuk, melynek során

10 i) az amidinocsoportot oxadiazol vagy oxazolidinon-származékából hidrogénezéssel vagy szolvilizálással felszabadítjuk,

ii) a szokásos aminovédőcsoportot hidrogénatomra cseréljük szolvilizáló-szerrel vagy hidrogénező-szerrel kezelve vagy a szokásos védőcsoporttal védett aminocsoportot felszabadítjuk,

15 b) az E helyén álló csoportot az E értelmezésébe eső más csoportra cseréljük, melynek során

i) a cianocsoportot amidinocsoporttá alakítjuk,

ii) az amidcsoportot aminoalkilcsoporttá redukáljuk,

iii) a cianocsoportot aminoalkilcsoporttá redukáljuk,

20 c) az X helyén $-C(R^3)_2NR^2$, $-C(R^3)_2NR^2C(R^3)_2$, $C(R^3)_2O-$ vagy $C(R^3)_2OC(R^3)_2$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

Z jelentése NHR^2 , $NHR^2C(R^3)_2$, OH vagy $HO(R^3)_2$ képletű csoport,

R^2 , R^3 , T és Y jelentése a fent megadott azzal a megszorítással, hogy az összes

25 további jelenlévő hidroxilcsoport és/vagy aminocsoport védett formában áll, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

L jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom,

R^3 , E és W jelentése az fent megadott,

és a védőcsoportokat eltávolítjuk,

d) az X helyén CONR^2 vagy $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol

L jelentése klóratom, brómatom, jódatom vagy szabad vagy reakcióképesen funkcionálisan módosított hidroxilcsoport,

E és W jelentése a fent megadott, azzal a megszorítással, hogy a jelenlévő további hidroxilcsoportok és/vagy aminocsoportok védett formában állnak,

egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

Z' jelentése NHR^2 vagy $\text{NHR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ képletű csoport,

R^2 , Y és T jelentése a fent megadott,

és a védőcsoportokat eltávolítjuk,

és/vagy az (I) általános képletű bázist vagy savat sóvá alakítjuk.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek optikailag aktív formáira (sztereoizomer formáira), enantiomer formáira, racemátjaira, diasztereomer formáira, valamint hidrátjaira és szolvátjaira. A szolvát kifejezés a vegyületek és inert oldószer molekulák között kialakuló adduktumot jelent, melyre példaként említhető a monohidrát, dihidrát vagy alkoholát.

A farmakológiailag alkalmazható származékokra példaként említhetők a találmány szerinti vegyületek sói, valamint az úgynevezett prodrug formák. A prodrug forma olyan módosított, például alkilcsoporttal, acilcsoporttal, cukorral vagy oligopeptiddel módosított, (I) általános képletű vegyületet jelent, amely a szervezetben gyorsan lebomlik és a találmány szerinti hatékony vegyületet eredményezi. Ez az értelmezés kiterjed a találmány szerinti vegyületek biológiailag lebontható polimer-származékaira (például Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)).

A találmány kiterjed továbbá az általános képletű vegyületek keverékeire, például két diasztereomer elegyére, így 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 vagy 1:1000 arányú elegyeire. Az ilyen elegyek előnyösen a sztereoizomer vegyületek elegyei.

A fenti értelmezésben a többször előforduló csoportok, így A jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól független. A leírásban E, W, X, Y és T értelmezése ellenkező értelmű megjelölés hiányában az (I) általános képletnél megadott.



A többször előforduló csoportok, így R^2 jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól független.

R^1 előnyös jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport. R^1 különösen előnyös jelentése amidinocsoport, Hal, NH_2 vagy CH_2NH_2 képletű csoport.

E előnyös jelentése R^1 csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy izokinolinilcsoport.

W előnyös jelentése $-OC(R^2)_2-$, $-NR^2C(R^2)_2-$, $-NR^2COOC(R^2)_2-$ vagy $-NR^2CONR^2C(R^2)_2-$ képletű csoport vagy monociklusos telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal és/vagy Hal vagy A csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet.

W különösen előnyös jelentése $OCHAR'$, $OCHA$, $NHCHAR'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAR'$ vagy $NHCONHCHAR'$ képletű csoport vagy monociklusos telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal és/vagy Hal vagy A csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet.

Ezen belül W különösen előnyös jelentése $OCHAR'$, $OCHA$, $NHCHAR'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAR'$ vagy $NHCONHCHAR'$ képletű csoport, vagy szubsztituátlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz.

R^2 előnyös jelentése H, A, CH_2Ar' vagy Ar' .

A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport. A előnyös jelentése metilcsoport, továbbá etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport vagy terc-butilcsoport, valamint pentilcsoport, 1,1- , 1,2- vagy 2,2-dimetilpropilcsoport, 1-etilpropilcsoport, hexilcsoport, 1- , 2- , 3- vagy 4-metilpentilcsoport, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- vagy 3,3-dimetilbutilcsoport, 1- vagy 2-etilbutilcsoport, 1-etil-1-metil-



propilcsoport, 1-etil-2-metilpropilcsoport, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetilpropilcsoport. A
előnyös jelentése továbbá trifluormetilcsoport. A különösen előnyös jelentése 1-6
szénatomos alkilcsoport, így metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport,
butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport, terc-butilcsoport, pentilcsoport,
5 hexilcsoport, trifluormetilcsoport, pentafluoretillcsoport vagy 1,1,1-trifluoretillcsoport.

A cikloalkilcsoport jelentése előnyösen ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport,
ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy cikloheptilcsoport.

Az alkilénecsoport jelentése előnyösen metilénecsoport, etilénecsoport,
propilénecsoport, butilénecsoport, pentilénecsoport vagy hexilénecsoport, továbbá elágazó
10 szénláncú alkilénecsoport.

Az acilcsoport (-COA) előnyös jelentése acetilcsoport, propionilcsoport,
butirilcsoport, pentanoilcsoport, hexanoilcsoport vagy azoilcsoport.

A halogénatom előnyösen fluoratom, klóratom vagy brómatom, valamint
jódatom.

15 X előnyös jelentése CONH, CONHCH₂, CH₂NH vagy CH₂NHCH₂, különösen
előnyösen CONH.

Y előnyös jelentése alkilénecsoport vagy Ar-diilcsoport, elsősorban
metilénecsoport, etilénecsoport, propilénecsoport vagy 1,4-fenilénecsoport, amely adott
esetben A csoporttal vagy fluoratómmal monoszubsztituálva lehet, továbbá piridin-
20 diilcsoport, előnyösen piridin-2,5-diilcsoport. Y különösen előnyös jelentése 1,3- vagy
1,4-fenilénecsoport, amely adott esetben metilcsoporttal, etilcsoporttal vagy
propilcsoporttal monoszubsztituálva lehet.

Ar előnyös jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifen-
ilcsoport, valamint fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, amelyek egyenként
25 monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva vannak, ahol a
szubsztituens A csoport, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, hidroxilcsoport,
metoxicssoport, etoxicssoport, propoxicssoport, butoxicssoport, pentiloxicssoport,
hexiloxicssoport, nitrocssoport, cianocssoport, formilcsoport, acetylcssoport,
propionilcssoport, trifluormetilcssoport, aminocssoport, metilaminocssoport, etil-
30 aminocssoport, dimetilaminocssoport, dietilaminocssoport, benziloxicssoport,



szulfonamidocsoport, metilszulfonamidocsoport, etilszulfonamidocsoport, propilszulfonamidocsoport, butilszulfonamidocsoport, dimetilszulfonamidocsoport, karboxicsoport, metoxikarbonilcsoport, etoxikarbonilcsoport vagy aminokarbonilcsoport.

Ar különösen előnyös jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet.

Ar' előnyös jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, valamint fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, amelyek egyenként monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva vannak, ahol a szubsztituens A csoport, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, hidroxilcsoport, metoxicsoport, etoxicsoport, propoxicsoport, butoxicsoport, pentiloxicsoport, hexiloxicsoport, nitrocsoport, cianocsoport, formilcsoport, acetylcsoport, propionilcsoport, trifluormetilcsoport, aminocsoport, metilaminocsoport, etilaminocsoport, dimetilaminocsoport, dietilaminocsoport, benziloxicsoport, szulfonamidocsoport, metilszulfonamidocsoport, etilszulfonamidocsoport, propilszulfonamidocsoport, butilszulfonamidocsoport, dimetilszulfonamidocsoport, karboxicsoport, metoxikarbonilcsoport, etoxikarbonilcsoport vagy aminokarbonilcsoport.

Ar' különösen előnyös jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet.

Het előnyös jelentése 2- vagy 3-furilcsoport, 2- vagy 3-tienilcsoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolilcsoport, 1-, 2, 4- vagy 5-imidazolilcsoport, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izotiazolilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinilcsoport, 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy 5-ilcsoport, 1- vagy 5-tetrazolilcsoport, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-ilcsoport, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-ilcsoport, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-ilcsoport, 3- vagy 4-piridazinilcsoport, pirazinilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolilcsoport, 4- vagy 5-izindolilcsoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolilcsoport, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-



benzizoxazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolilcsoport, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolilcsoport, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolinilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinilcsoport, 5- vagy 6-kin-
 5 oxalinilcsoport, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-2H-benzo[1,4]oxazinilcsoport, 1,3-benzodioxol-5-ilcsoport, 1,4-benzodioxán-6-ilcsoport, 2,1,3-benzotiadiazol-4- vagy -5-ilcsoport vagy 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcsoport.

A heterociklusos csoport adott esetben részben vagy teljesen hidrogénezve lehet.

Het további előnyös jelentése ezért 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furilcsoport,
 10 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- vagy 5-furilcsoport, tetrahydro-2- vagy -3-furilcsoport, 1,3-dioxolán-4-ilcsoport, tetrahydro-2- vagy -3-tienilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolilcsoport, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolilcsoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinilcsoport, tetrahydro-1-, -2- vagy -4-imidazolilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolilcsoport, tetrahydro-1-, -3- vagy -4-pirazolilcsoport, 1,4-dihidro-1-,
 15 -2-, -3- vagy -4-piridilcsoport, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinilcsoport, 2-, 3- vagy 4-morfolinilcsoport, tetrahydro-2-, -3- vagy -4-piranilcsoport, 1,4-dioxanilcsoport, 1,3-dioxán-2-, -4- vagy -5-ilcsoport, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinilcsoport, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinilcsoport, 1-, 2- vagy 3-piperazinilcsoport, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -
 20 5-, -6-, -7- vagy -8-kinolilcsoport, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolilcsoport, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilcsoport, 2,3-metiléndioxifenilcsoport, 3,4-metiléndioxifenilcsoport, 2,3-etiléndioxifenilcsoport, 3,4-etiléndioxifenilcsoport, 3,4-(difluormetiléndioxifenilcsoport, 2,3-dihidrobenzofurán-5- vagy 6-ilcsoport, 2,3-(2-oxometiléndioxifenilcsoport vagy alternatív
 25 módon 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- vagy -7-ilcsoport, 2,3-dihidrobenzofuranilcsoport vagy 2,3-dihidro-2-oxo-furanilcsoport.

Het' előnyös jelentése 2- vagy 3-furilcsoport, 2- vagy 3-tienilcsoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolilcsoport, 1-, 2, 4- vagy 5-imidazolilcsoport, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izotiazolilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, 2-, 4-, 5-
 30



vagy 6-pirimidinilcsoport, 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-triazol-1-, -3-
 vagy 5-ilcsoport, 1- vagy 5-tetrazolilcsoport, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-ilcsoport,
 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-ilcsoport, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-
 tiadiazol-3- vagy -5-ilcsoport, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-ilcsoport, 3- vagy 4-
 5 piridazinilcsoport, pirazinilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolilcsoport, 4- vagy
 5-izoindolilcsoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-
 benzopirazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolilcsoport, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-
 benzizoxazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-
 benzizotiazolilcsoport, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-,
 10 7- vagy 8-kinolilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolilcsoport, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-
 vagy 8-cinnolinilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinilcsoport, 5- vagy 6-kin-
 oxalinilcsoport, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-2H-benzo[1,4]oxazinilcsoport, 1,3-benzo-
 dioxol-5-ilcsoport, 1,4-benzodioxán-6-ilcsoport, 2,1,3-benzotiadiazol-4- vagy -5-
 ilcsoport vagy 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcsoport.

15 A heterociklusos csoport adott esetben részben vagy egészben hidrogénezve
 lehet.

Het' további előnyös jelentése ezért 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furilcsoport,
 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- vagy 5-furilcsoport, tetrahidro-2- vagy -3-furilcsoport, 1,3-di-
 oxolán-4-ilcsoport, tetrahidro-2- vagy -3-tienilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy
 20 -5-pirrolilcsoport, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolilcsoport, 1-, 2- vagy 3-
 pirrolidinilcsoport, tetrahidro-1-, -2- vagy -4-imidazolilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-,
 -4- vagy -5-pirazolilcsoport, tetrahidro-1-, -3- vagy -4-pirazolilcsoport, 1,4-dihidro-1-,
 -2-, -3- vagy -4-piridilcsoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-
 piridilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinilcsoport, 2-, 3- vagy 4-morfolinilcsoport,
 25 tetrahidro-2-, -3- vagy -4-piranilcsoport, 1,4-dioxanilcsoport, 1,3-dioxán-2-, -4- vagy -
 5-ilcsoport, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinilcsoport, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-
 pirimidinilcsoport, 1-, 2- vagy 3-piperazinilcsoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -
 5-, -6-, -7- vagy -8-kinolilcsoport, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -
 8-izokinolilcsoport, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilcsoport,
 30 2,3-metiléndioxifenilcsoport, 3,4-metiléndioxifenilcsoport, 2,3-etiléndioxifenilcsoport,



3,4-etiléndioxifenilcsoport, 3,4-(difluormetiléndioxi)fenilcsoport, 2,3-dihidrobenzofurán-5- vagy 6-ilcsoport, 2,3-(2-oxometiléndioxi)-fenilcsoport vagy 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- vagy -7-ilcsoport, 2,3-dihidrobenezofuranilcsoport vagy 2,3-dihidro-2-oxo-furanilcsoport.

5 T előnyös jelentése $(CH_2)_3$ vagy $(CH_2)_4$ képletű csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több királis centrumot tartalmazhatnak, és ezért különböző sztereoizomer formákban fordulhatnak elő. Az (I) általános képlet értelmezése kiterjed az összes lehetséges formára.

10 A találmány értelmében előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben legalább egy csoport jelentése valamely fent megadott előnyös jelentés. Az előnyös találmány szerinti vegyületek egyes képviselői az Ia-Iq csoportba sorolhatók, ahol a közelebbiről nem jelölt csoportok jelentése az (I) általános képlet értelmezésénél megadott:

15 Ia csoport E jelentése Ar vagy Het, amelyek R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,

R^1 CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport;

20 Ib csoport W jelentése $OCHAR'$, $OCHA$, $NHCHAR'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAR'$ vagy $NHCONHCHAR'$ képletű csoport, vagy szubsztituátlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz;

25 Ic csoport W jelentése $OCHAR'$, $OCHA$, $NHCHAR'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAR'$ vagy $NHCONHCHAR'$ képletű csoport vagy szubsztituátlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,

25 Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet;

Id csoport E jelentése Ar vagy Het, amelyeket egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,

30 R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport



		W	jelentése OCHAr', OCHA, NHCHAr', NHCHA, NHCOOCHAr' vagy NHCONHCHAr' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
5		Ar'	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF ₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet;
	Ie csoport	E	jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R ¹ csoporttal szubsztituálva vannak,
10		R ¹	jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH ₂ , CH ₂ NH ₂ vagy (b) képletű csoport,
		W	jelentése OCHAr', OCHA, NHCHAr', NHCHA, NHCOOCHAr' vagy NHCONHCHAr' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
15		Ar'	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF ₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet;
	If csoport	E	jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R ¹ csoporttal szubsztituálva vannak,
20		R ¹	jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH ₂ , CH ₂ NH ₂ vagy (b) képletű csoport,
		W	jelentése OCHAr', OCHA, NHCHAr', NHCHA, NHCOOCHAr' vagy NHCONHCHAr' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
25		Ar'	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF ₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
		A	jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport;
	Ig csoport	X	jelentése CONH, CONHCH ₂ , CH ₂ NH vagy CH ₂ NHCH ₂ képletű csoport;
30	Ih csoport	Y	jelentése Ar-diil- vagy Het-diilcsoport;



5	Ii csoport	E	jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R ¹ csoporttal szubsztituálva vannak,
		R ¹	jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH ₂ , CH ₂ NH ₂ vagy (b) képletű csoport,
		W	jelentése OCHAr', OCHA, NHCHAr', NHCHA, NHCOOCHAr' vagy NHCONHCHAr' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
		Ar'	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF ₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
10		A	jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
		Y	jelentése Ar-diilcsoport;
	Ij csoport	X	jelentése CONH képletű csoport;
15	Ik csoport	E	jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R ¹ csoporttal szubsztituálva vannak,
		R ¹	jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH ₂ , CH ₂ NH ₂ vagy (b) képletű csoport,
		W	jelentése OCHAr', OCHA, NHCHAr', NHCHA, NHCOOCHAr', NHCONHCHAr' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
		Ar'	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF ₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
20		A	jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
		X	jelentése CONH képletű csoport,
		Y	jelentése Ar-diilcsoport;
25	Il csoport	T	jelentése (CH ₂) ₃ vagy (CH ₂) ₄ csoport;
	Im csoport	Het	jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben
30			



		karboniloxigénatommal, Hal vagy A csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet;
In csoport	Y	jelentése Ar-diil- vagy Het-diilcsoport,
5	Ar	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF ₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet;
10	Het	jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal vagy A csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
Io csoport	E	jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R ¹ csoporttal szubsztituálva vannak,
	R ¹	jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH ₂ , CH ₂ NH ₂ vagy (b) képletű csoport,
15	W	jelentése OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA vagy NHCOOCHAR', NHCONHCHAR' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
20	Ar'	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF ₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet;
	A	jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
	X	jelentése CONH képletű csoport,
	Y	jelentése Ar-diil- vagy Het-diilcsoport,
25	Het	jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal vagy A csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
	T	jelentése (CH ₂) ₃ vagy (CH ₂) ₄ csoport;



5	Ip csoport	E	jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal szubsztituálva vannak,
		R^1	jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
		W	jelentése $OCHAr'$, $OCHA$, $NHCHAr'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAr'$, $NHCONHCHAr'$ képletű csoport vagy piperidin-1,2-diilcsoport,
		Ar'	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
		A	jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
10		X	jelentése CONH képletű csoport,
		Y	jelentése Ar-diilcsoport,
		T	jelentése $(CH_2)_3$ vagy $(CH_2)_4$ képletű csoport;
15	Iq csoport	E	jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal szubsztituálva vannak,
		R^1	jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
		W	jelentése $OCHAr'$, $OCHA$, $NHCHAr'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAr'$, $NHCONHCHAr'$ képletű csoport vagy piperidin-1,2-diilcsoport,
		Ar'	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
		A	jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
		X	jelentése CONH képletű csoport,
		Y	jelentése Ar-diilcsoport,
20		T	jelentése $(CH_2)_3$ vagy $(CH_2)_4$,
		Ar	jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet;
25			

és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek előállításához alkalmazott kiindulási anyagok önmagukban ismert módszerekkel előállíthatók (például Houben-Weyl:



Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Ennek során az adott reakcióhoz ismert és alkalmas reakciókörülményeket alkalmazzuk. Ehhez felhasználhatók ismert, a leírásban közelebbről nem említett változatok.

A kiindulási anyagok kívánt esetben in situ is előállíthatók, amikor is a
5 reakcióelegyből ezeket nem izoláljuk, hanem azonnal (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A kiindulási anyagként alkalmazott (II), (III), (IV) és (V) általános képletű vegyületek általában ismertek. Az új kiindulási anyagok azonban önmagukban ismert módszerekkel előállíthatók.

10 Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen előállíthatók egy (II) általános képletű vegyület és egy (III) általános képletű vegyület reagáltatásával.

A reakciót általában inert oldószerben végezzük savmegkötőszer, előnyösen alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, -karbonát vagy –hidrogénkarbonát vagy egy gyenge sav alkálifémmel vagy alkáliföldfémmel képzett más sója, így kálium, nátrium,
15 kalcium vagy cézium sója jelenlétében. Előnyös lehet egy szerves bázis, így trietilamin, dietilanilin, piridin vagy kinolin alkalmazása vagy a (II) általános képletű fenol komponens vagy a (III) általános képletű alkilezőszer feleslegének alkalmazása. A reakcióidő néhány perc és 14 nap közötti az alkalmazott körülményektől függően. A reakcióhőmérséklet általában mintegy 0-150 °C, előnyösen 20-130 °C közötti.

20 Inert oldószerként alkalmazhatók például szénhidrogének, így hexán, petroléter, benzol, toluol vagy xilol, klórozott szénhidrogének, így triklóretilén, 1,2-diklóretán, tetraklórmétán, kloroform vagy diklórmétán; alkoholok, így metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol vagy terc-butanol; éterek, így dietiléter, diizopropiléter, tetrahydrofuran (THF) vagy dioxán; glikoléterek, így
25 etilén-glikolmonometil- vagy monoetiléter vagy etilén-glikoldimetiléter (diglim); ketonok, így acetone vagy butanon, amidok, így acetamid, dimetilacetamid vagy dimetilformamid (DMF); nitrilek, így acetonitril; szulfoxidok, így dimetilszulfoxid (DMSO), széndiszulfid, karbonsavak, így hangyasav vagy ecetsav, nitrovegyületek, így nitrometán vagy nitrobenzol; észterek, így etilacetát vagy ezek elegyei.



Az (I) általános képletű vegyületek ezen kívül előnyösen előállíthatók egy (IV) általános képletű vegyület és egy (V) általános képletű vegyület reagáltatásával.

A reakciót általában inert oldószerben végezzük a fent említett körülmények között.

- 5 A (IV) általános képletben L előnyös jelentése klóratom, brómatom, jódatom vagy szabad vagy reakcióképesen módosított hidroxilcsoport, például aktivált észter, imidazolid vagy 1-6 szénatomos alkilszulfoniloxi-származék (előnyösen metilszulfoniloxi- vagy fluormetilszulfoniloxi-származék) vagy 6-10 szénatomos arilszulfoniloxi-származék (előnyösen fenil vagy p-tolilszulfoniloxi-származék). A
- 10 karboxilcsoport acilezési reakcióban szokásos aktiválására alkalmas fent említett csoportok az irodalomból ismertek (például Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Az aktivált észtert előnyösen in situ állítjuk elő például HOBt vagy N-hidroxiszukcinimid alkalmazásával.

- 15 A reakciót általában inert oldószerben végezzük savmegkötőszer, előnyösen szerves bázis, így DIPEA, trietilamin, dimetilanilin, piridin vagy kinolin, vagy a (IV) általános képletű karboxilkomponens feleslege jelenlétében. Előnyösen alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, -karbonát vagy -hidrogénkarbonát vagy alkálifém vagy alkáliföldfém gyenge savval képzett sója, előnyösen kálium, nátrium, kalcium vagy cézium só jelenlétében dolgozunk. A reakcióidő néhány perc és 14 nap közötti az
- 20 alkalmazott körülményektől függően. A reakcióhőmérséklet általában mintegy $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, különösen előnyösen mintegy $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti. Inert oldószerként alkalmazhatók a fent említett oldószerek.

- 25 Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá úgy, hogy egy funkcionális származékból szolvilizáló szerrel vagy hidrogénező szerrel kezelve az (I) általános képletű vegyületet felszabadítjuk.

Az amidinocsoport felszabadítható oxadiazol-származékból, például hidrogénnel kezelve katalizátor, Raney nikkal jelenlétében. Oldószerként alkalmazhatók a fent említett oldószerek, előnyösen az alkoholok, így metanol vagy etanol, szerves savak, így ecetsav vagy propionsav és ezek elegyei. A hidrogénezést általában mintegy $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.



°C közötti hőmérsékleten, és mintegy 1-200 bar közötti nyomáson, előnyösen 20-30 °C közötti hőmérsékleten (szobahőmérsékleten) és 1-10 bar közötti nyomáson végezzük.

Az oxadiazolcsoport bevihető például, ha a cianoszármazékot hidroxilaminnal reagáltatjuk. Alkalmazható továbbá a foszgénnel, dialkylkarbonáttal, klórhangyasavészterrel, N,N'-karbonildiimidazollal vagy ecetsavanhidriddel végzett reagáltatás.

A szolvólízis vagy hidrogénezés kiindulási anyagként előnyösen alkalmazhatók az olyan vegyületek, amelyek az (I) általános képletnek felelnek meg, de egy vagy több szabad aminocsoport és/vagy hidroxilcsoport helyett a megfelelő védett aminocsoportot és/vagy hidroxilcsoportot tartalmazzák. Előnyösen alkalmazhatók azok a vegyületek, amelyek egy nitrogénatomhoz kötődő hidrogénatom helyett aminovédőcsoportot tartalmazznak. Különösen előnyösen alkalmazhatók az R'-N csoportot tartalmazó vegyületek, ahol R' jelentése aminovédőcsoport. Előnyösen alkalmazhatók továbbá azok a vegyületek, amelyek egy hidroxilcsoporton a hidrogénatom helyett hidroxilvédőcsoportot tartalmazznak. Különösen előnyösek a -COOR'' képletű csoportot tartalmazó vegyületek, ahogy R'' jelentése hidroxilvédőcsoport.

Kiindulási anyagként előnyösen alkalmazhatók továbbá az oxadiazol-származékok, amelyek a megfelelő amidino-származékká alakíthatók.

Alkalmazhatók továbbá a több azonos vagy különböző védett aminocsoportot és/vagy hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek. Az eltérő védőcsoportokat tartalmazó vegyületeknél az egyes védőcsoportok szelektíven lehasíthatók.

Az aminovédőcsoport kifejezés általánosan ismert, és olyan csoportokra vonatkozik, amelyek alkalmasak arra, hogy az aminocsoportot megvédjék a kémiai reakciókkal szemben, de a kívánt kémiai reakcióknak a molekula más részén történő megvalósítása után könnyen eltávolíthatók. Az ilyen csoportok jellemző képviselői az adott esetben szubsztituált acilcsoportok, arilcsoportok, aralkoximetilcsoportok vagy aralkilcsoportok. Mivel az aminovédőcsoportot a kívánt reakció (vagy reakciósorozat) után eltávolítjuk, annak típusa és mérete a továbbiakban nem kritikus, ennek ellenére előnyösen 1-20 szénatomos, különösen előnyösen 1-8 szénatomos védőcsoportot

alkalmazunk. Az acilcsoport kifejezés ebben az összefüggésben a legszélesebb értelemben értendő. Az értelmezés kiterjed az alifás, aralifás, aromás vagy heterociklusos karbonsavakból vagy szulfonsavakból levezethető acilcsoportokra, így az alkoxikarbonilcsoportra, ariloxikarbonilcsoportra és elsősorban az aralkoxikarbonilcsoportra. Az ilyen acilcsoportokra példaként említhetők az alkanoilcsoportok, így acetilcsoport, propionilcsoport és butirilcsoport; aralkanoilcsoportok, így fenilacetilcsoport, aroilcsoportok, így benzoilcsoport és tolilcsoport, ariloxialkanoilcsoportok, így POA; alkoxikarbonilcsoportok, így metoxikarbonilcsoport, etoxikarbonilcsoport, 2,2,2-triklóretoxikarbonilcsoport, BOC (terc-butoxikarbonilcsoport) és 2-jódetoxikarbonilcsoport; aralkoxikarbonilcsoportok, így CBZ (karbobenzoxicssoport), 4-metoxibenziloxikarbonilcsoport és FMOC; és arilszulfonilcsoportok, így Mtr. Aminvédőcsoportként előnyösen alkalmazható a BOC és Mtr, valamint CBZ, FMOC, benzilcsoport és acetilcsoport.

A hidroxilvédőcsoport szintén általánosan ismert kifejezés és olyan csoportot jelent, amely alkalmas a hidroxilcsoport kémiai reakciókkal szemben történő megvédésére, de a kívánt kémiai reakciónak a molekula más részén történő megvalósítása után könnyen eltávolítható. Az ilyen csoportok jellemző képviselői a fent említett adott esetben szubsztituált arilcsoportok, aralkilcsoportok és acilcsoportok valamint az alkilcsoportok. Mivel a hidroxilvédőcsoportot a kívánt kémiai reakció (vagy reakciósorozat) megvalósítása után eltávolítjuk annak típusa és mérete nem kritikus, ennek ellenére előnyösen 1-20 szénatomos, különösen előnyösen 1-10 szénatomos hidroxilvédőcsoportot alkalmazunk. A hidroxilvédőcsoportra példaként említhető többek között a benzilcsoport, 4-metoxibenzilcsoport, p-nitrobenzoilcsoport, p-toluolszulfonilcsoport, terc-butilcsoport és acilcsoport, ezen belül előnyös a benzilcsoport és terc-butilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyület funkcionális származékaiból az alkalmazott védőcsoporttól függően felszabadítható például erős sav, előnyösen TFA vagy perklórsav, vagy más erős szervetlen sav, így hidrogénklorid vagy kénsav, erős szerves karbonsav, így triklórecetsav vagy szulfonsav, így benzolszulfonsav vagy p-toluolszulfonsav alkalmazásával. A reakciót adott esetben inert oldószer jelenlétében

végezzük, de ez nem mindig szükséges. Inert oldószerként alkalmazhatók szerves, előnyösen karbonsavak, így ecetsav, éterek, így tetrahidrofurán vagy dioxán, amidok, így DMF, halogénezett szénhidrogének, így diklórmétán, valamint alkoholok, így metanol, etanol vagy izopropanol és víz. Alkalmazhatók továbbá a fent említett
5 oldószerkelegyei. A TFA előnyösen alkalmazható felesleg mennyiségben, amikoris további oldószer adagolására nincs szükség. A perklórsav előnyösen alkalmazható ecetsav és 70% perklórsav 9:1 arányú elegye formájában. A lehasítás során a reakcióhőmérséklet előnyösen mintegy 0-50 °C, különösen előnyösen 15-30 °C (szobahőmérséklet).

10 A védőcsoportként alkalmazott BOC, OBut és Mtr előnyösen lehasítható például TFA alkalmazásával diklórmétánban vagy mintegy 3-5 N hidrogénklorid alkalmazásával dioxánban 15-30 °C hőmérsékleten. Az FMOC csoport előnyösen lehasítható mintegy 5-50% koncentrációjú, DMF oldószerben felvett dimetilamin, dietilamin vagy piperidin oldat alkalmazásával 15-30 °C hőmérsékleten.

15 A hidrogénezéssel eltávolítható védőcsoportok (CBZ, benzilcsoport vagy az amidinocsoport felszabadítása oxadiazol-származékból) lehasítása megvalósítható például hidrogénnel végzett kezeléssel, katalizátor (például nemesfém katalizátor, így palládium, előnyösen hordozóra, így szénhordozóra felvive) jelenlétében. Ennek során oldószerként alkalmazhatók a fent említett oldószerkelegyei, előnyösen az alkoholok, így
20 metanol vagy etanol, valamint az amidok, így DMF. A hidrogénezést általában mintegy 0-100 °C közötti hőmérsékleten és mintegy 1-200 bar nyomáson, előnyösen 20-30 °C hőmérsékleten és 1-10 bar nyomáson végezzük. A CBZ csoport hidrogénezése előnyösen megvalósítható például 5-10% Pd/C katalizátor jelenlétében metanolban vagy hidrogén helyett ammóniumformiát alkalmazásával Pd/C katalizátor jelenlétében
25 metanol/DMF elegyben 30 °C hőmérsékleten.

Ennek során inert oldószerként alkalmazhatók szénhidrogének, így hexán, petroléter, benzol, toluol vagy xilol; klórozott szénhidrogének, így triklóretilén, 1,2-diklóretán, tetraklórmétán, trifluormetilbenzol, kloroform vagy diklórmétán; alkoholok, így metanol, etanol, n-propanol, n-butanol vagy terc-butanol; éterek, így
30 dietiléter, diizopropiléter, tetrahidrofurán (THF) vagy dioxán; glikoléterek, így

etilénglikolmonometil- vagy monoetiléter vagy etilénglikoldimetiléter (diglim); ketonok, így aceton vagy butanon; amidok, így acetamid, metilacetamid, N-metilpirrolidon (NMP) vagy dimetilformamid (DMF); nitrilek, így acetonitril; szulfoxidok, így dimetilszulfoxid (DMSO); széndiszulfid; karbonsavak, így hangyasav vagy ecetsav; nitrovegyületek, így nitrometán vagy nitrobenzol; észterek, így etilacetát vagy ezek elegyei.

A cianocsoport amidinocsoporttá alakítható például hidroxilaminnal reagáltatva, majd ezt követően az N-hidroxiamidin hidrogénnel katalizátor, például Pd/C jelenlétében történő redukálásával. Az amidinocsoport előállítása megvalósítható úgy, hogy egy nitrocsoportra ammóniát addicionálunk. Az addíciót előnyösen több lépésben valósítjuk meg önmagában ismert módon, melynek során (a) a nitrilcsoportot tioamiddá alakítjuk H_2S alkalmazásával, a tioamidot megfelelő S-alkilimidotioészterre alakítjuk alkilezőszer, például metiljodid alkalmazásával, és a tioésztert ammóniával amidinocsoporttá alakítjuk, (b) a nitrilcsoportot a megfelelő imidoészterre alakítjuk alkohol, például etanol alkalmazásával hidrogénklorid jelenlétében, és az imidoésztert ammóniával kezeljük (Pinner szintézis) vagy (c) a nitrilcsoportot lítium-bisz(trimetilszilil) amiddal reagáltatjuk, és a köztiterméket hidrolizáljuk.

Az észtercsoport elszappanosítható például ecetsav vagy nátriumhidroxid vagy káliumhidroxid alkalmazásával, víz, víz/THF vagy víz/dioxán jelenlétében 0-100 °C közötti hőmérsékleten.

A szabad aminocsoport ezen kívül acilezhető, ami megvalósítható a szokásos módon savklorid vagy anhidrid alkalmazásával vagy alkilezhető adott esetben szubsztituált alkilhalogenid alkalmazásával vagy $CH_3-C(=NH)-OEt$ reagenssel reagáltatható előnyösen inert oldószer, így diklórmétán vagy THF jelenlétében és/vagy bázis, így trietilamin vagy piridin jelenlétében -60 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten.

Egy (I) általános képletű bázis savval reagáltatva a megfelelő savaddíciós sóvá alakítható, melynek során a bázis és a sav ekvivalens mennyiségeit inert oldószerben, így etanolban reagáltatjuk, majd bepároljuk. Ehhez a reakcióhoz előnyösen olyan savakat alkalmazunk, amelyek fiziológiailag alkalmas sókat eredményeznek. Az ilyen savakra példaként említhetők a szervesetlen savak, így kénsav, salétromsav, hidrogén-

halogenidek, például hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, valamint foszforsavak, például orto-foszforsav, szulfaminsavak, valamint a szerves savak, előnyösen az alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy- vagy többértékű karbon-, szulfon- vagy kéntartalmú savak, például a hangyasav, ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietil-ecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, citromsav, glukonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, etándiszulfonsav, 2-hidroxi-etánszulfonsav, benzol-szulfonsav, para-toluol-szulfonsav, naftalin-mono- és -diszulfonsavak vagy a lauril-kénsav. A fiziológiailag nem alkalmazható savakkal képzett sók, így pikrátok felhasználhatók az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására.

Ezen kívül az (I) általános képletű vegyületek megfelelő fémsóvá, előnyösen alkálifémsóvá vagy alkáliföldfémsóvá vagy megfelelő ammóniumsóvá alakíthatók bázis, például nátriumhidroxid, káliumhidroxid, nátriumkarbonát vagy káliumkarbonát alkalmazásával. Használhatók továbbá fiziológiailag alkalmazható szerves bázisok, például etanolamin.

Egyes kiindulási vegyületek új vegyületek. A találmány ezért kiterjed a (I-1) általános képletű intermedierekre, a képletben

R^1 jelentése NO_2 vagy NH_2 ,

R jelentése metilcsoport, klóratom vagy trifluormetilcsoport,

és ezek sóira.

A fenti intermedierek előállítását a 2. példában bemutatott reakcióvázlat szerint végezzük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek molekulaszervezetüktől függően lehetnek királis vegyületek és ennek megfelelően különböző enantiomer formákban fordulhatnak elő. Előfordulhatnak továbbá racém formában vagy fizikailag aktív formában.

Mivel a találmány szerinti vegyületeknek megfelelő racémátok vagy sztereoizomer formák farmakológiai hatékonysága eltérő lehet, előnyös ilyen enantiomer formák alkalmazása. Ebben az esetben a végtermék vagy akár az



intermedier enantiomer formákra választható szét önmagában ismert kémiai vagy fizikai módszerekkel.

Racém aminok esetében a diasztereomer formák az elegyből előállíthatók optikailag aktív rezolváló szerekkel végzett reagáltatással. az ilyen rezolváló szerekre
5 példaként említhetők az optikailag aktív savak, így a borkősav, diacetilborkősav, dibenzoilborkősav, mandulasav, almasav, tejsav, megfelelő N-védett aminosavak (például N-benzoilprolin vagy N-benzolszulfonilprolin) vagy különböző optikailag aktív kámfor szulfonsavak R és S formái. Előnyösen alkalmazható továbbá a kromatográfiás enantiomer rezolválás, amelyhez optikailag aktív rezolváló szert
10 (például dinitrobenzoilfenilglicint, cellulóztriacetátot vagy más szénhidrát származékot vagy királisan derivatizált polimer szilikagél felvitt formáját) alkalmazzuk. Ebben az esetben eluensként alkalmazhatók vizes vagy alkoholos oldószer elegyek, például hexán/izopropanol/acetonitril, előnyösen 82:15:3 térfogatarányban.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek
15 fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására, amit előnyösen nem kémiai módszerekkel végzünk. A találmány szerinti vegyületek megfelelő dózis formává alakíthatók legalább egy szilárd, folyékony és félig szilárd hordozóanyag vagy segédanyag alkalmazásával és adott esetben egy vagy több további hatóanyaggal kombinálva.

20 A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek farmakológiailag alkalmazható származékát, szolvátját vagy sztereoizomer formáját és ezek tetszőleges arányú elegyét tartalmazza kívánt esetben hordozóanyag és/vagy segédanyag mellett.

Az így előállított készítményeket a humán vagy állatgyógyászatban
25 gyógyszerként lehet alkalmazni. Hordozóanyagként alkalmazhatók szerves vagy szervetlen anyagok, amelyek enterális (például orális), parenterális vagy topikális adagoláshoz felhasználhatók, és nem lépnek reakcióba a hatóanyaggal. Ilyen alkalmas hordozóanyag például a víz, növényi olajok, a benzilalkohol, alkilénlglikol, polietilénlglikol, glicerín-triacetát, a zselatin, a szénhidrátok, például a laktóz vagy
30 keményítők, magnézium-sztearát, talkum és vazelin. Orális alkalmazáshoz



alkalmazhatók a tabletták, pirulák, drázsék, kapszulák, por készítmények, granulátumok, szirupok, levek vagy cseppek. Rektális adagolásra szolgálnak a kúpok, parenterális adagolásra alkalmasak az oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, valamint szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok, topikális adagolásra alkalmasak a kenőcsök, krémek és por készítmények. A találmány szerinti vegyületek liofilizálhatók is, és a kapott liofilizátumot injekciós készítmények előállítására használhatjuk. A készítmények sterilizálhatók és/vagy további segédanyagokat, például csúsztatószerket, konzerválószerket, stabilizálószerket és/vagy nedvesítőszereket, emulgeátorokat, az ozmótikus nyomás szabályozására szolgáló sókat, pufferanyagokat, színező- és/vagy aroma anyagokat is tartalmazhatnak. Kívánt esetben a készítmények egy vagy több további hatóanyagot, például vitamint is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói felhasználhatók tromboembóliás betegségek, így trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érműtét utáni újbóli elzáródás, claudicatio intermittens, tumorok, tumoros betegségek és/vagy tumor áttételek kezelésére és megelőzésére.

A dózisegység hatóanyagtartalma általában mintegy 1-500 mg, előnyösen mintegy 5-100 mg. A napi dózis előnyösen mintegy 0,02-10 mg/kg testtömeg. Az adott betegnél szükséges speciális dózis különböző faktoroktól függ, melyekre példaként említhető az alkalmazott hatóanyag hatékonysága, a kezelt beteg kora, testtömege, általános egészségi állapota, neme és diétája, az adagolás időpontja és módja, a hatóanyag kiürülési sebessége, az alkalmazott hatóanyag-kombináció és a kezelt betegség súlyossága. Előnyösen orális adagolást végzünk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek farmakológiailag alkalmazható származékát, szolvátját vagy sztereoizomer formáját, és ezek tetszőleges arányú elegyét tartalmazza legalább egy további gyógyszerhatóanyag mellett.

A találmány tárgya továbbá készlet, amely elkülönített csomagolásban tartalmaz



- (a) hatékony mennyiségben egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek farmakológiailag alkalmazható származékát, szolvátját és/vagy sztereoizomer formáját, és ezek tetszőleges arányú elegyét és
- (b) hatékony mennyiségben egy további gyógyszerhatóanyagot.

5 A készlet megfelelő tartóedényeket, így dobozokat, egyedi üvegeket, csomagokat vagy ampullákat tartalmaz. A készlet összeállítható például külön ampullákból, amelyek egyenként hatékony mennyiségben (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek farmakológiailag alkalmazható származékát, szolvátját és sztereoizomer formáját és ezek tetszőleges arányú elegyét és hatékony mennyiségben további
10 gyógyszerhatóanyagot tartalmaznak oldott vagy liofilizált formában.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái és ezek tetszőleges arányú elegyei alkalmazása trombózis, miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érműtét utáni újbóli elzáródás,
15 claudicatio intermittens, migrén, tumor, tumoros betegség és/vagy tumoros áttétel kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására legalább egy további gyógyszerhatóanyaggal kombinálva.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna. A példákban a szokásos feldolgozás azt jelenti,
20 hogy a reakcióelegyhez kívánt esetben vizes adagolunk, a pH értéket kívánt esetben 2-10 közé beállítjuk, a végtermék szerkezetétől függően, majd az elegyet etilacetáttal vagy diklórmétánnal extraháljuk, a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist nátriumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A terméket szilikagélen végzett kromatografálással és/vagy kristályosítással tisztítjuk. A termék azonosítására
25 megadott R_f értéket szilikagélen mérjük etilacetát/metanol 9:1 eleggyel eluálva. A termék szerkezetét tömegspektrometriás (MS) vizsgálattal ellenőrizzük EI módszerrel, melynek során M⁺ adatot adhatunk meg, FAB módszerrel, melynek során (M+H)⁺ adatot adhatunk meg, vagy ESI módszerrel, melynek során (M+H)⁺ adatot adhatunk meg (ellenkező értelmű megjelölés hiányában).



1. példa

2-(3-amidinofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-valeramid (1. reakcióvázlat)

5,00 g (36,2 mmol) 4-nitroanilin és 6,41 g (36,2 mmol) 3-klórpropánszulfonilklorid 20 ml piridinben felvett oldatát 1 éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután jégre öntjük. A csapadékot vízsugár-vákuumban szűrjük és szárítjuk. Így N-(4-nitrofenil)-3-klórpropán-1-szulfonamidot kapunk sárgás, szilárd anyag formájában, ESI 279.

13,0 g (40,0 mmol) céziumkarbonátot adagolunk 7,40 g (26,2 mmol) N-(4-nitrofenil)-3-klórpropán-1-szulfonamid 150 ml acetonitrilben felvett oldatához és 18 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután a szokásos módon feldolgozzuk, és a nyersterméket szilikagélen etilaceát/petroléter eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 2-(4-nitrofenil)1,1-dioxoizotiazolidinot kapunk sárgás, szilárd anyag formájában, ESI 243.

1,0 g víznedves Raney nikkelt adagolunk 2,60 g (10,7 mmol) 2-(4-nitrofenil)1,1-dioxoizotiazolidin 50 ml tetrahidrofuranban felvett oldatához, és szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort ezután kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 2-(4-aminofenil)1,1-dioxoizotiazolidinot kapunk barnás, szilárd anyag formájában, ESI 213.

101 µl (1,00 mmol) 4-metilmorfolint adagolunk 212 mg (1,00 mmol) 2-(4-aminofenil)-1,1-dioxoizotiazolidin, 276 mg (1,00 mmol) 2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-pentánsav, 192 mg (1,00 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid-hidroklorid (DAPECI) és 135 mg (1,00 mmol) hidroxibenzotriazol-hidrát (HOBt) 1 ml DMF oldószerben felvett oldatához, és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután vízre öntjük, és a csapadékot szűrjük. Így 2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-valeramidot kapunk színtelen, szilárd anyag formájában, ESI 471.

1,5 g víznedves Raney nikkelt, 0,5 ml jégecet és 0,5 ml vizet adagolunk 200 mg (0,425 mmol) 2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)fenil]valeramid 10 ml metanolban felvett oldatához és a reakcióelegyet



hidrogénezzük. A reakcióelegyet ezután szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 2-(3-amidinofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxotiazolidin-2-il)fenil]valeramidacetátot (AA) kapunk színtelen, szilárd anyag formájában, ESI 431.

5 Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

2-(3-amidinofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-valeramidacetát, ESI 335;

2-(3-amidinofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-3-fenil-propionamid.

10

2. példa

2-(3-aminometilfenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-2-fenilacetamid (2. reakcióvázlat)

15 5,51 g (36,2 mmol) 2-metil-4-nitroanilin és 6,41 g (36,2 mmol) 3-klórpropánszulfonilklorid 20 ml piridinben felvett oldatát 1 éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután jégre öntjük. A csapadékot vízszűrő-vákuumban szűrjük, és szárítjuk. Így N-(2-metil-4-nitrofenil)-3-klórpropán-1-szulfonamidot kapunk sárgás, szilárd anyag formájában, ESI 293.

20 11,1 g (34,0 mmol) céziumkarbonátot adagolunk 6,50 g (22,2 mmol) N-(2-metil-4-nitrofenil)-3-klórpropán-1-szulfonamid 150 ml acetonitrilben felvett oldatához és 18 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután a szokásos módon feldolgozzuk, és a nyersterméket szilikagélen etilacetát/petroléter eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 2-(2-metil-4-nitrofenil)1,1-dioxoizotiazolidinot kapunk sárgás, szilárd anyag formájában, ESI 257.

25 1,0 g víznedves Raney nikkelt adagolunk 2,50 g (9,76 mmol) 2-(2-metil-4-nitrofenil)1,1-dioxoizotiazolidin 50 ml tetrahidrofuránban felvett oldatához, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 2-(2-metil-4-aminofenil)1,1-dioxoizotiazolidinot kapunk sárgás, szilárd anyag formájában, ESI 227.



51 µl (0,500 mmol) 4-metilmorfolint adagolunk 113 mg (0,500 mmol) 2-(2-metil-4-aminofenil)1,1-dioxoizotiazolidin, 126 mg (0,500 mmol) (3-cianofenilamino)fenilecetsav, 96,0 mg (0,500 mmol) N-(3-dimetilamino)-N'-etilkarbodiimid-hidroklorid (DAPECI) és 68 mg (0,500 mmol) hidroxibenzotriazol-hidrát (HOBt) 1 ml DMF oldószerben felvett oldatához és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután vízre öntjük és a csapadékot szűrjük. Így 2-(3-cianofenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-2-fenilacetamidot kapunk szintelen, szilárd anyag formájában. ESI 461.

200 mg víznedves Raney nikkelt és 1,0 ml metanolos ammónia oldatot adagolunk 200 mg (0,434 mmol) 2-(3-cianofenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-2-fenilacetamid 3 ml metanolban felvett oldatához, és a reakcióelegyet 50 °C hőmérsékleten hidrogénezzük. A reakcióelegyet ezután szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 2-(3-aminometilfenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-2-fenilacetamidot kapunk szintelen, szilárd anyag formájában, ESI 465.

137 mg (0,295 mmol) 2-(3-aminometilfenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-2-fenilacetamid 2,95 ml (0,295 mmol) 2-propanolos 0,1 n sósav oldatban felvett oldatát 2 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk és liofilizáljuk. Így 2-(3-aminometilfenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-2-fenilacetamid-hidrokloridot (BB) kapunk szintelen, szilárd anyag formájában, ESI 465.

Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-fenilacetamid-hidroklorid, ESI 451

2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-klór-4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-fenilacetamid,

2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-klór-4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamid,

2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-trifluormetil-4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-fenilacetamid,



2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-trifluormetil-4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-
2-(2-fluorfenil)-acetamid,
2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-3-fenil-
propionamid.

5

Farmakológiai adatok

1. táblázat

Receptor-affinitás

Vegyület.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"AA"	3,5 x 10 ⁻⁷	4,5 x 10 ⁻⁷
"BB"	4,9 x 10 ⁻⁷	8,7 x 10 ⁻⁷

10

3. példa

Az 1. példával analóg módon állítható elő az 1-[1-(3-amidinofenil)piperidin-2-il]-
N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)fenil]karboxamid ((3) képlet).

15

4. példa

A 2. példával analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

1-[1-(3-aminometil-fenil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-
karboxamid, ESI 429;

1-[1-(3-aminometil-fenil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-
20 fenil]-karboxamid, ESI 443.

5. példa

2-(1-aminoizokinolin-7-iloxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-4-
metilvaleramidot állítunk elő az 5. reakcióvázlat szerint.

25

Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

(2S)-2-(1-amino-izokinolin-7-iloxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-4-
metilaleramid, ESI 483;



(2S)-2-(1-aminoizokinolin-7-iloxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-4-metilvaleramid, ESI 469.

Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

2-(1-aminoizokinolin-7-iloxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-4-metilvaleramid,
2-(1-amino-izokinolin-7-iloxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-3-fenilpropionamid.

6. példa

2-[(4-klórfenil)-ureido]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-2-fenilacetamidot állítunk elő a 6. reakcióvázlat szerint.

(2R)-2- fenilglicinből analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

(2R)-2-[(4-klórfenil)-ureido]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-2-fenilacetamid, ESI 513;

(2R)-2-[(4-klórfenil)-ureido]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-fenilacetamid, ESI 513.

Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

2-[(4-klórfenil)-ureido]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-3-fenilpropionamid,

2-[(4-klórfenil)-ureido]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-valeramid.

2-[N-(4-klórfenil)-karbamoiloxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-2-fenilacetamidot állítunk elő a 6-1. reakcióvázlat szerint.

(2R)-2-hidroxi-fenilecetsavból analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

(2R)-2-[N-(4-klórfenil)-karbamoiloxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamid, ESI 514;

(2R)-2-[N-(4-klórfenil)-karbamoiloxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-fenil-acetamid, ESI 500.

Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:



2-[N-(4-klórfenil)-karbamoiloxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-valeramid;

2-[N-(4-klórfenil)-karbamoiloxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]-3-fenil-propionamid.

5

A következő példákban a gyógyszerkészítmények előállítását mutatjuk be:

A példa

Injekciós készítmény előállítása

10 100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 l kétszer desztillált vízben felvett oldatát 2 n sósavval pH = 6,5 értékre állítjuk, majd az oldatot steril körülmények között leszűrjük és injekciós ampullákba töltjük. Steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Az egyes injekciós ampullák 5 mg hatóanyagot tartalmaznak.

15

B példa

Szuppozitórium előállítása

20 20 g (I) általános képletű hatóanyag, 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj elegyét megolvasztjuk, formákba öntjük és hagyjuk kihűlni. Az egyes szuppozitóriumok 20 mg hatóanyagot tartalmaznak.

C példa

Oldat előállítása

25 1 g (I) általános képletű hatóanyag, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g benzalkónium-klorid 940 ml kétszer desztillált vízben felvett oldatát pH = 6,8 értékre állítjuk, 1 liter térfogatra töltjük, és besugárzással sterilizáljuk. Az oldat szemcseppként alkalmazható.



D példa

Kenőcs előállítása

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot 99,5 g vazelinnal keverünk aszeptikus körülmények között.

5

E példa

Tabletta előállítása

1 kg (I) általános képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonya keményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát keverékét a szokásos módon tablettává alakítjuk. Így minden egyes tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

10

F példa

Drazsé előállítása

Az E példában leírtak szerint tablettákat préselünk, majd azokat a szokásos eljárással egy szacharózból, burgonya keményítőből, talkumból, tragantból és színezékből álló bevonattal bevonjuk.

15

G példa

Kapszula előállítása

2 kg (I) általános képletű hatóanyagot a szokásos módon kemény zselatin kapszulákba töltünk úgy, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

20

H példa

Ampulla előállítása

1 kg (I) általános képletű hatóanyag 60 l kétszer desztillált vízben felvett oldatát steril körülmények között leszűrjük és ampullákba töltjük. Steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Az egyes ampullák 10 mg hatóanyagot tartalmaznak.

25



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben
- E jelentése Ar vagy Het, amelyek adott esetben R^1 csoporttal monoszubsztituálva lehetnek,
- R^1 jelentése CN, $\text{CON}(R^3)_2$, $[\text{C}(R^3)_2]_n\text{N}(R^2)_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ képletű csoport,
- 5 amelyek adott esetben $-\text{COR}^2$, $-\text{COOR}^2$, OR^2 , OCOR^2 , OCOOR^2 képletű csoporttal vagy egy szokásos aminvédőcsoporttal monoszubsztituálva lehetnek, valamint (a) vagy (b) képletű csoport,
- R^2 jelentése H, A, $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Ar}'$, $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Het}'$ vagy $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-cikloalkil}$ képletű csoport,
- 10 R^3 jelentése H vagy A,
- W jelentése $-\text{C}(R^2)_2-$, $-\text{C}(R^2)_2]_2-$, $-\text{OC}(R^2)_2-$, $-\text{NR}^2\text{C}(R^2)_2-$, $-\text{NR}^2\text{COOC}(R^2)_2-$ vagy $-\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{C}(R^2)_2-$ képletű csoport, vagy monociklusos vagy biciklusos telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, amely 1-4
- 15 karboniloxigénatommal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet és/vagy Hal, A, $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-cikloalkil}$, OR^2 , $\text{N}(R^2)_2$, NO_2 , CN, $[\text{C}(R^3)_2]_n\text{COOR}^2$, $\text{O}[\text{C}(R^3)_2]_o\text{COOR}^2$, $\text{CON}(R^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON}(R^2)_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 és/vagy $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva
- 20 lehet,
- X CONR^2 , $\text{CONR}^2\text{C}(R^3)_2$, $-\text{C}(R^3)_2\text{NR}^2$, $-\text{C}(R^3)_2\text{NR}^2\text{C}(R^3)_2$, $\text{C}(R^3)_2\text{O-}$ vagy $\text{C}(R^3)_2\text{OC}(R^3)_2$ képletű csoport
- Y jelentése alkiléncsoport, cikloalkiléncsoport vagy Het-diilcsoport vagy Ar-diilcsoport,
- 25 T jelentése $(\text{CH}_2)_p$ képletű csoport, amely adott esetben R^4 csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet, ahol 1 vagy 2 CH_2 csoport helyett nitrogénatom, oxigénatom és/vagy kénatom állhat,



- R^4 jelentése Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-cikloalkil}$, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 vagy $S(O)_mA$ képletű csoport vagy karboniloxigénatom,
- A 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, ahol 1 vagy 2 CH_2 csoport helyett oxigénatom vagy kénatom és/vagy $-CH=CH-$ csoport állhat, és/vagy 1-7 hidrogénatom helyett fluoratom állhat,
- Ar jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy difenilcsoport, amelyek egyenként adott esetben Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-cikloalkil}$, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $O[C(R^3)_2]_oCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , $SO_2N(R^2)_2$ és/vagy $S(O)_mA$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehetnek,
- Ar' jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, amelyek egyenként adott esetben Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Het}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-cikloalkil}$, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_nCOOR^3$, $O[C(R^3)_2]_oCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$ és/vagy $S(O)_mA$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehetnek,
- Het jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-cikloalkil}$, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$, $O[C(R^3)_2]_oCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 és/vagy $S(O)_mA$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,
- Het' jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{-Ar}$, $-[C(R^3)_2]_n\text{-cikloalkil}$, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $[C(R^3)_2]_nCOOR^3$, $O[C(R^3)_2]_oCOOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 és/vagy $S(O)_mA$ képletű csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

o értéke 1, 2 vagy 3,

5 p értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, valamint ezek tetszőleges arányú elegyei.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

10 E jelentése Ar vagy Het, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,

R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport, és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.

15

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol

W jelentése $OCHAR'$, $OCHA$, $NHCHAR'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAR'$ vagy $NHCONHCHAR'$ képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,

20 és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és/vagy sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol

25 W jelentése $OCHAR'$, $OCHA$, $NHCHAR'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAR'$ vagy $NHCONHCHAR'$ képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos telített heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,

Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,

30 és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
- E jelentése Ar vagy Het, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,
- 5 R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
- W jelentése OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR' vagy NHCONHCHAR' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos, telített, heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
- Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal
- 10 monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,
- és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
- 15 E jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,
- R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
- W jelentése OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR' vagy NHCONHCHAR' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos, telített,
- 20 heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
- Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,
- és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
- 25
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
- E jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,
- R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,



- W jelentése OCHAr' , OCHA , NHCHAr' , NHCHA , NHCOOCHAr' vagy NHCONHCHAr' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos, telített, heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
- Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva, diszubsztituálva vagy triszubsztituálva lehet,
- 5 A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport, és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
- 10 8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol X jelentése CONH , CONHCH_2 , CH_2NH vagy CH_2NHCH_2 képletű csoport, és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
- 15 9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol Y jelentése Ar-diil vagy Het-diil csoport, és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái és ezek tetszőleges arányú elegyei.
- 20 10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol E jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,
- R^1 jelentése CN , amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
- W jelentése OCHAr' , OCHA , NHCHAr' , NHCHA , NHCOOCHAr' vagy
- 25 NHCONHCHAr' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos, telített, heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
- Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
- 30 Y jelentése Ar-diilcsoport,



és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
- 5 X jelentése CONH képletű csoport,
és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
- 10 12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
E jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,
 R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
W jelentése OCHAr', OCHA, NHCHAr', NHCHA, NHCOOCHAr' vagy
15 NHCONHCHAr' képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos, telített, heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
- 20 X jelentése CONH képletű csoport,
Y jelentése Ar-diilcsoport,
és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
- 25 13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
T jelentése $(CH_2)_3$ vagy $(CH_2)_4$ képletű csoport,
és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
- 30 14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol



- Het jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal vagy A csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
- 5 és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
- Y jelentése Ar-diil vagy Het-diil csoport,
- 10 Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva, vagy diszubsztituálva lehet,
- Het jelentése monociklusos vagy biciklusos telített vagy telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal, Hal vagy A
- 15 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
- és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
- 20 E jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,
- R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
- W jelentése OCHAR' , OCHA , NHCHAR' , NHCHA , $\text{NHCOOCHAR}'$ vagy $\text{NHCONHCHAR}'$ képletű csoport vagy szubsztituálatlan monociklusos, telített,
- 25 heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz,
- Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
- X jelentése CONH képletű csoport,
- 30 Y jelentése Ar-diil vagy Het-diil csoport,



Het jelentése monociklusos vagy biciklusos telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos gyűrű, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely adott esetben karboniloxigénatommal vagy A csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,

- 5 T jelentése $(CH_2)_3$ vagy $(CH_2)_4$ képletű csoport
és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.
17. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol
- 10 E jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,
- R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
- W jelentése $OCHAR'$, $OCHA$, $NHCHAR'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAR'$ vagy $NHCONHCHAR'$ képletű csoport vagy piperidin-1,2-diilcsoport,
- 15 Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF_3 csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
- X jelentése CONH képletű csoport,
- Y jelentése Ar -diil csoport,
- 20 T jelentése $(CH_2)_3$ vagy $(CH_2)_4$ képletű csoport,
és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.

18. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol

- 25 E jelentése fenilcsoport vagy izokinolilcsoport, amelyek egyenként R^1 csoporttal monoszubsztituálva vannak,
- R^1 jelentése CN, amidinocsoport, Hal, NH_2 , CH_2NH_2 vagy (b) képletű csoport,
- W jelentése $OCHAR'$, $OCHA$, $NHCHAR'$, $NHCHA$, $NHCOOCHAR'$ vagy $NHCONHCHAR'$ képletű csoport vagy piperidin-1,2-diilcsoport,



- Ar' jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
- A jelentése 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos alkilcsoport,
- X jelentése CONH képletű csoport,
- 5 Y jelentése Ar-diil csoport,
- T jelentése (CH₂)₃ vagy (CH₂)₄ képletű csoport,
- Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben Hal, A vagy CF₃ csoporttal monoszubsztituálva vagy diszubsztituálva lehet,
- és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer
- 10 formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körér képező következő vegyületek:
- 2-(3-amidinofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-valeramid,
- 2-(3-amidinofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-valeramid,
- 15 2-(3-amidinofenoxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-3-fenil-propionamid,
- 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-acetamid,
- 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-fenil-acetamid-hidroklorid,
- 20 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-klór-4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-fenil-acetamid,
- 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-klór-4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamid,
- 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-trifluormetil-4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-
- 25 2-fenilacetamid,
- 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[3-trifluormetil-4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-2-(2-fluorfenil)-acetamid,
- 2-(3-aminometil-fenilamino)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-3-fenil-propionamid,



- 1-[1-(3-amidinofenil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-
karbonsavamid,
1-[1-(3-aminometil-fenil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-
karbonsavamid,
5 2-(1-amino-izokinolin-7-iloxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-valeramid,
2-(1-amino-izokinolin-7-iloxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-4-
metil-valeramid,
2-(1-amino-izokinolin-7-iloxi)-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-fenil]-3-fenil-
propionamid,
10 2-[(4-klórfenil)-ureido]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-2-fenil-
acetamid,
2-[(4-klórfenil)-ureido]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-3-fenil-
propionamid,
2-[(4-klórfenil)-ureido]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-valeramid,
15 2-[N-(4-klórfenil)-karbamoiloxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-2-
fenil-acetamid,
2-[N-(4-klórfenil)-karbamoiloxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-
valeramid,
2-[N-(4-klórfenil)-karbamoiloxi]-N-[4-(1,1-dioxoizotiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-3-
20 fenil-propionamid,
és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer
formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei.

20. Eljárás az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek
25 és ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái
előállítására, azzal jellemezve, hogy
a) a vegyületet funkcionális származékából szolvilizálószerrel és/vagy hidrogénező-
szerrel kezelve felszabadítjuk, melynek során
i) az amidinocsoportot oxadiazol vagy oxazolidinon-származékából
30 hidrogénezéssel vagy szolvilizálással felszabadítjuk,



- ii) a szokásos aminovédőcsoportot hidrogénatomra cseréljük szolvilizáló-szerrel vagy hidrogénező-szerrel kezelve vagy a szokásos védőcsoporttal védett aminocsoportot felszabadítjuk,
- b) az E helyén álló csoportot az E értelmezésébe eső más csoportra cseréljük,
5 melynek során
- i) a cianocsoportot amidinocsoporttá alakítjuk,
ii) az amidcsoportot aminoalkilcsoporttá redukáljuk,
iii) a cianocsoportot aminoalkilcsoporttá redukáljuk,
- c) az X helyén $-C(R^3)_2NR^2$, $-C(R^3)_2NR^2C(R^3)_2$, $C(R^3)_2O-$ vagy $C(R^3)_2OC(R^3)_2$
10 képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításához egy (II) általános képletű vegyületet, ahol
- Z jelentése NHR^2 , $NHR^2C(R^3)_2$, OH vagy $HO(R^3)_2$ képletű csoport,
 R^2 , R^3 , T és Y jelentése az 1. igénypontban megadott azzal a megszorítással, hogy
az összes további jelenlévő hidroxilcsoport és/vagy aminocsoport védett
15 formában áll,
- egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol
- L jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom,
 R^3 , E és W jelentése az 1. igénypontban megadott,
és a védőcsoportokat eltávolítjuk,
- d) az X helyén $CONR^2$ vagy $CONR^2C(R^3)_2$ képletű csoportot tartalmazó (I)
20 általános képletű vegyületek előállításához egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol
- L jelentése klóratom, brómatom, jódatom vagy szabad vagy reakcióképesen funkcionálisan módosított hidroxilcsoport,
- E és W jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a megszorítással, hogy a
25 jelenlévő további hidroxilcsoportok és/vagy aminocsoportok védett formában állnak,
- egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol
- Z' jelentése NHR^2 vagy $NHR^2C(R^3)_2$ képletű csoport,
30 R^2 , Y és T jelentése az 1. igénypontban megadott,



és a védőcsoportokat eltávolítjuk,
és/vagy az (I) általános képletű bázist vagy savat sóvá alakítjuk.

21. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek Xa
5 koagulációs faktor inhibitorként történő alkalmazására.
22. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek VIIa
koagulációs faktor inhibitorként történő alkalmazására.
- 10 23. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 1-19. igénypontok bármelyike szerinti
(I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek farmakológiailag alkalmazható
származékát, szolvátját vagy sztereoizomer formáját vagy ezek tetszőleges arányú
elegyét tartalmazza adott esetben hordozóanyag és/vagy segédanyag mellett.
- 15 24. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 1-19. igénypontok bármelyike szerinti
(I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek farmakológiailag alkalmazható
származékát, szolvátját és sztereoizomer formáját, és ezek tetszőleges arányú elegyét
tartalmazza legalább egy további gyógyszerhatóanyag mellett.
- 20 25. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek,
és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói és szolvátjai alkalmazása trombózis,
miokardiális infarktus, arterioszklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érműtét
utáni újbóli elzáródás, caludicatio intermittens, migrén, tumor, tumoros betegségek
és/vagy tumoros áttételek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
- 25 26. Készlet, amely elkülönített csomagokban tartalmaz
- a) hatékony mennyiségben 1-19. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános
képletű vegyületet és/vagy ennek farmakológiailag alkalmazható származékát,
szolvátját és/vagy sztereoizomer formáját vagy ezek tetszőleges arányú elegyét,
- 30 és

b) hatékony mennyiségben egy további gyógyszerhatóanyagot.

27. Az 1-19 igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek farmakológiailag alkalmazható származékai, szolvátjai és sztereoizomer formái, és ezek tetszőleges arányú elegyei alkalmazása trombózis, miokardiális infarktus, arterio szklerózis, gyulladás, apoplexia, angina pectoris, érműtét utáni újbóli elzáródás, claudicatio intermittens, migrén, tumor, tumoros betegségek és/vagy tumoros áttételek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására legalább egy további gyógyszerhatóanyaggal kombinálva.

10

28. (I-1) általános képletű intermedierek, a képletben

R^1 jelentése NO_2 vagy NH_2 ,

R jelentése metilcsoport, klóratom vagy trifluormetilcsoport, és ezek sói.

A meghatalmazott:

DANUBIA

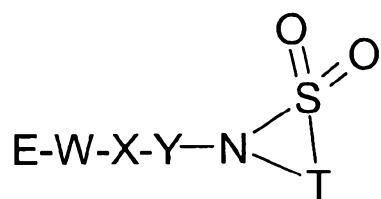
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Schläfer László

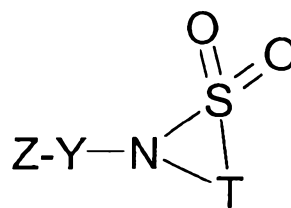
szabadalmi ügyvivő

5 lap-rafe

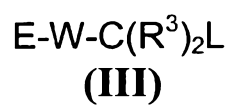
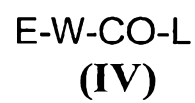
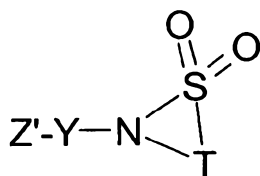




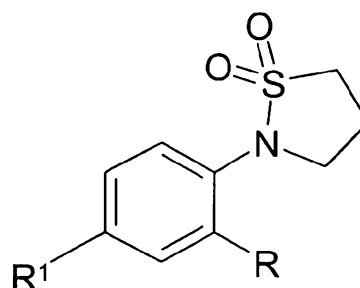
(I)



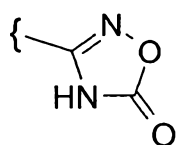
(II)



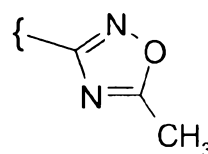
(V)



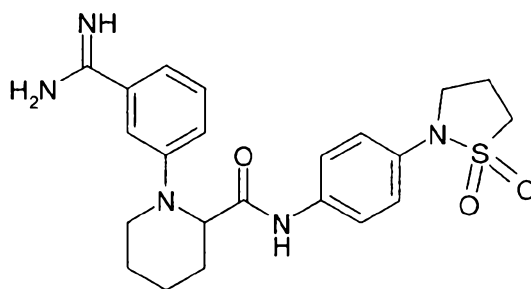
(I-1)



(a)

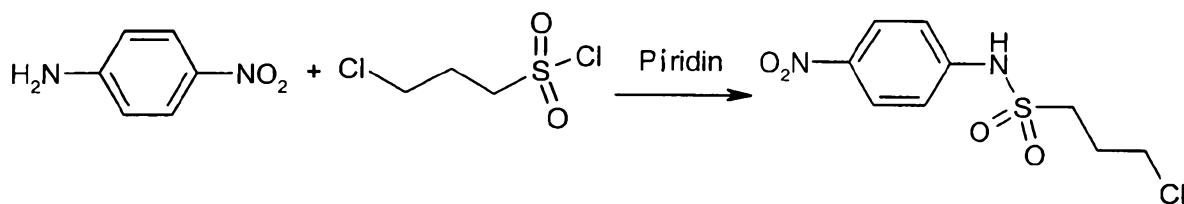
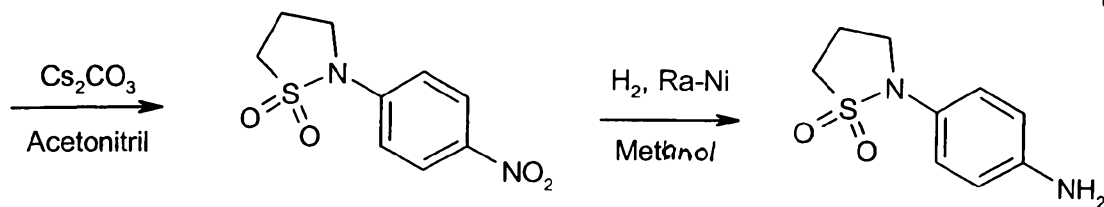
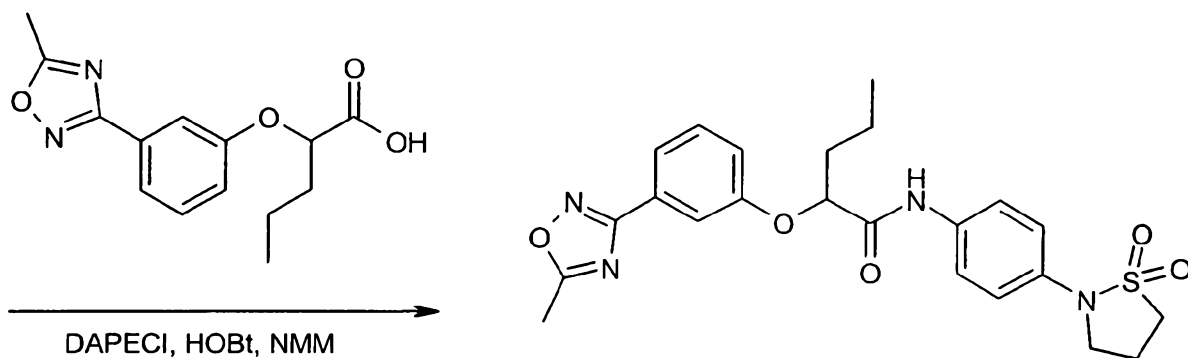
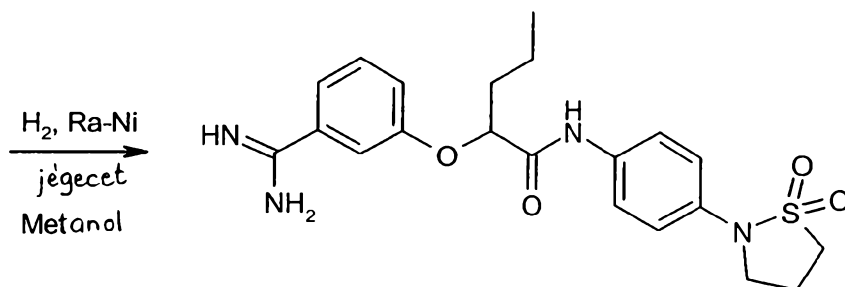


(b)

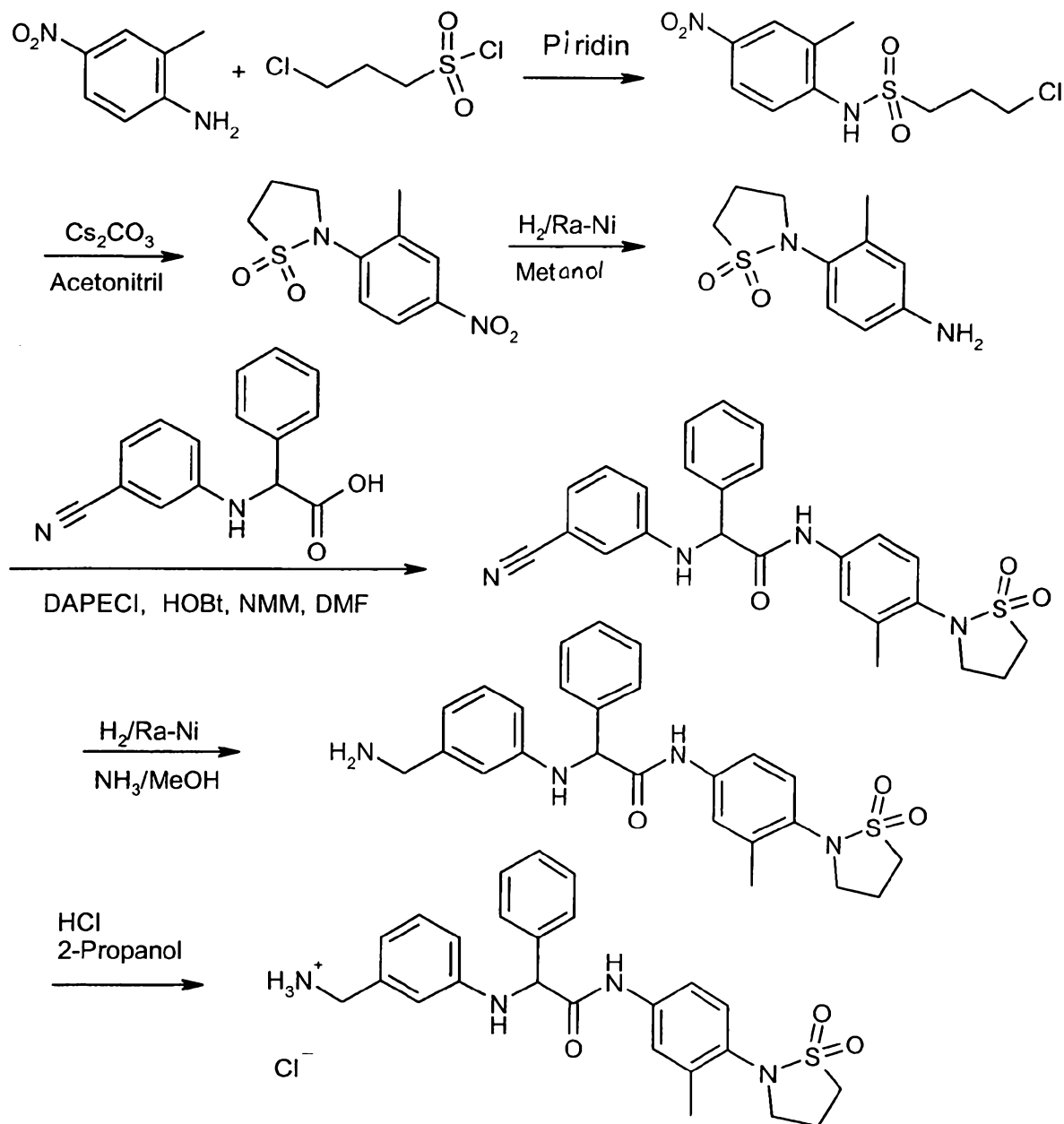


(3)

1. reakcióvázlat

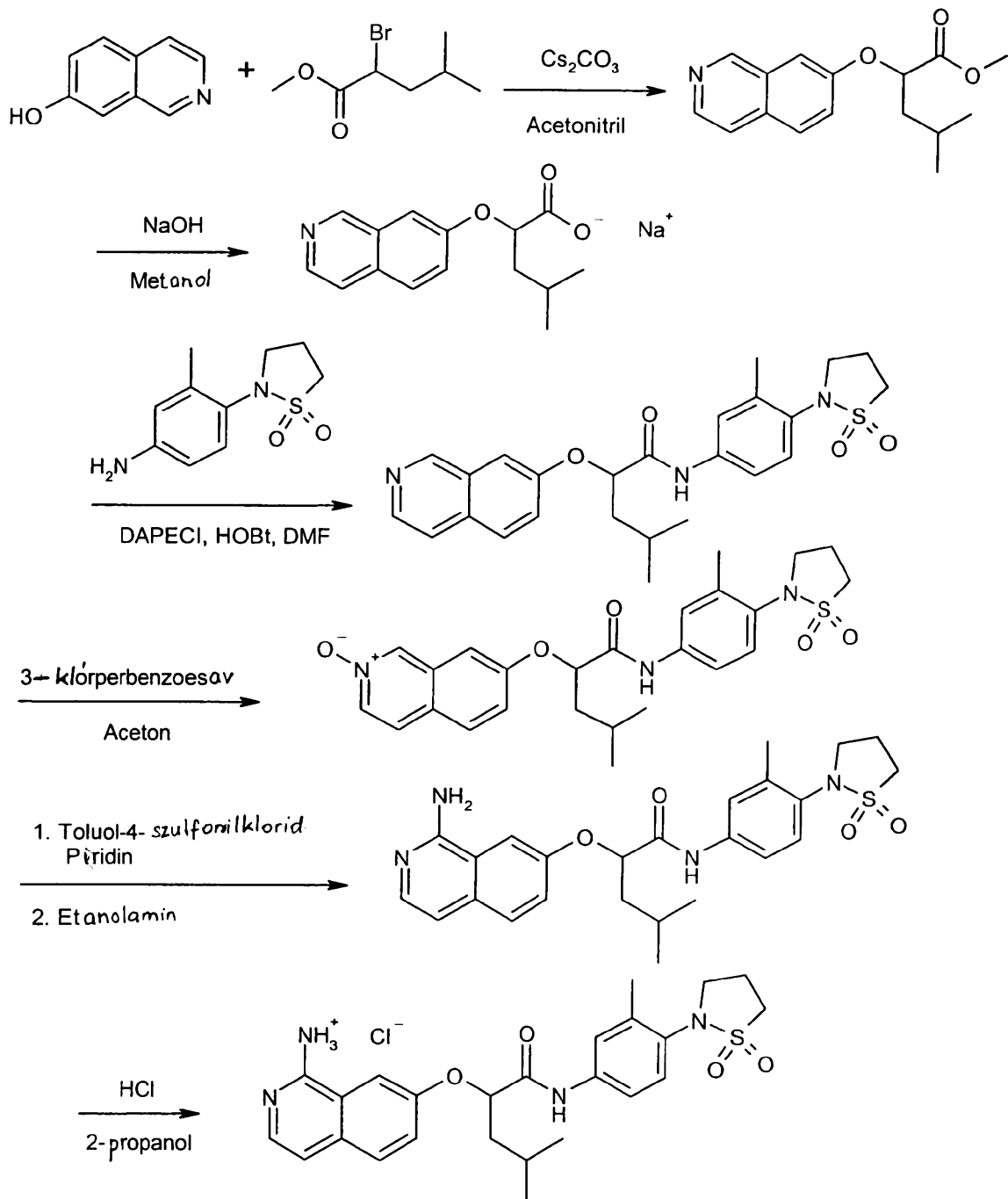


2. reakcióvázlat

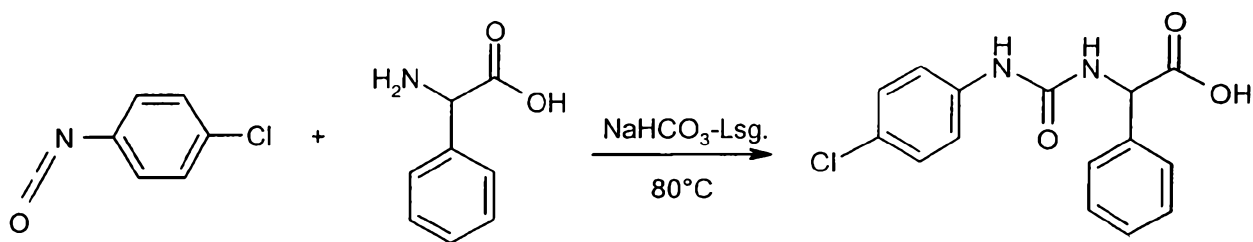
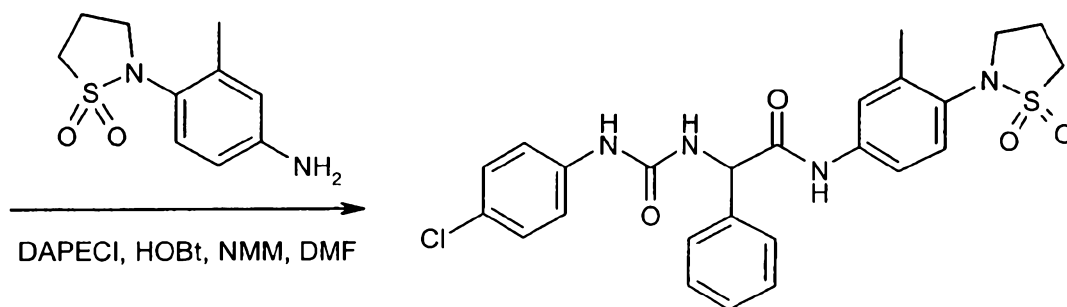


5. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. reakcióvázlat



6-1. reakcióvázlat

