

76.017/SZE

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó

Pikornavírus-ellenes hatású vegyületek és készítmények, ezek gyógyászati alkalmazása és előállításukhoz alkalmazható közbenső termékek

A találmány tárgyát pikornavírus-ellenes hatású vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik. A találmány szerinti vegyületek az (I), (III), (IV) és (V) általános képlettel írhatók le.

A képletekben a szubsztituensek jelentése igen sokféle, így például

R^{a1} jelentése például cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- heteroarilcsoport, ahol ezen csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak; R^c

jelentése (a) általános képletű csoport, ahol a képletben

m értéke 0 vagy 1, p értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5; A_1 jelentése CH vagy N;

R^f és R^g jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport; A_2 jelentése például $C(R^h)(R^i)(R^j)$, $N(R^i)(R^j)$, $S(R^i)$, $S(O)(R^i)$, $S(O)_2(R^i)$ vagy $(O)(R^i)$, A_3 és A_4 jelentése például $C(R^h)(R^i)$;

R^d jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport ahol az alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak;

R^b jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva;

Z és Z^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenssel hódózhatnak, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)-R^n$, $-C(S)OR^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-C(=NR^n)R^o$, $-C(=NR^n)OR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^nNR^oR^p$ vagy $-C(S)NR^nNR^oR^p$, ahol R^n , R^o , R^p és R^q jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol R^n , R^o , R^p és R^q közül bármelyik kettő azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet; vagy

R^e jelentése például hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva;

R^{a2} jelentése például alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport; R^{a3} jelentése például aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoport, ahol ezen csoportok adott esetben egy vagy több csoporttal lehetnek szubsztituálva; továbbá

R^{a4} jelentése például aril-oxi-, heteroaril-oxi-, alkil-oxi-, cikloalkil-oxi-, heterocikloalkil-oxi-, aril-, cikloalkil- vagy heteroaril csoport, ahol ezen csoportok adott esetben egy vagy több csoporttal lehetnek szubsztituálva.

A fentiekhez képest a vegyületek előállítására, és az előállításukra alkalmazható kétféle formákra is.

Jelölés: (I), (III), (IV) és (V) alakok

PK

A2

76.017/SZE

S. D. O. A. K.
Szabadalmi Ügyvédi Iroda
H-1022 Budapest, Árpád utca 23.
Telefon 461-1023, fax 461-2467

KÖZZÉTÉTELI RÉLDÁNY*előadás az előállításukra és ezeket tartalmazó*

Pikornavírus-ellenes hatású vegyületek, és készítmények, ezek gyógyászati alkalmazása és előállításukhoz alkalmazható közbenső termékek

A találmány tárgyát olyan vegyületek képezik, amelyek eredményesen gátolják a pikornavírus 3C proteázok, különösen a rhinovírus 3C proteázok (RVP-t) aktivitását, továbbá késleltetik a vírusok szaporodását sejtszövetekben. A találmány tárgyát képezi ezen kívül e vegyületek alkalmazása gyógyászati készítményekben, valamint a rhinovírus fertőzések terápiás kezelése. A találmány tárgyát képezi ezen kívül e vegyületek előállítására szolgáló eljárás, valamint ezen előállításnál eredményesen alkalmazható közbenső vegyületek.

A pikornavírusok kisméretű, burok nélküli, pozitív szálú RNS-t tartalmazó vírusok, amelyek humán személyeket és egyéb állatokat képesek fertőzni. Ezen vírusokhoz tartoznak a humán rhinovírusok, humán poliovírusok, humán coxsackie vírusok, humán echovírusok, humán és szarvasmarha enterovírusok, encephalomyocarditis vírusok, meningitis vírusok, a száj és körömfájást előidéző vírusok, a hepatitis A vírus és egyébek. A humán rhinovírusok a nátha fő előidézői. Egyenlőre nem ismertek olyan gyógyszerek, amelyek a náthát gyógyítanák, legfeljebb olyanok, amelyek képesek a tüneteket enyhíteni.

A pikornavírus fertőzések kezelhetők a proteolitikus 3C enzimek gátlásával. Ezen enzimekre szükség van a pikornavírusok természetes kifejlődéséhez. Ezen en-



zimek felelősek a vírus fehérjék nagyméretű polifehérjéinek autokatalitikus felszakításáért. A 3C proteáz családhoz tartoznak a cisztein proteázok, amelyek szulfhidril csoportja gyakran felszakítja a glutamin-glicin amidkötést. Feltételezzük, hogy a 3C proteázok gátlásával a polifehérjék proteolitikus felszakítása gátolható, ami viszont a vírusrészecskék képződésének gátlásával késlelteti a vírusok kifejlődését és replikációját. Így a cisztein proteázokat szelektív hatású, kisméretű molekulákkal gátolva ezen vírusos fertőzések különösen a nátha, eredményesen kezelhetővé válnak.

Az elmúlt években a pikornavírus 3C proteázok enzimatis aktivitásának gátlására képes néhány inhitort mutattak be (ezek az úgynevezett pikornavírus-ellenes vegyületek). Lásd például az 5 856 530 és az 5 962 487 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást; a 08/991,282 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést (bejelentés napja: 1997. december 16; Dragovich és munkatársai); továbbá a 09/301,977 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést (bejelentés napja: 1999. április 29; Dragovich és munkatársai). Lásd ezen kívül Dragovich és munkatársai: „Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors...”, (Irreverzibilis humán rhinovírus 3C proteáz inhibitorok biológiai értékelése és előállítása) [J. Med. Chem. 42, 7. szám 1203-1212, 1213-1224 (1999); Dragovich és munkatársai: „Solid-phase Synthesis of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors....”, (Irreverzibilis humán rhinovírus 3C proteáz inhibitorok szilárd fázisú szintézise), Bioorg. & Med. Chem. 7. szám, 589-598 (1999)]. Változatlanul szükség van a hatásos pikornavírus ellenes szerek előállítására.

A találmány összefoglalása

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



R^a jelentése aril-, heteroaril-, alkil-, alkenil-, amino-, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport közül választott azzal a feltétellel, hogy R^a jelentése pirrolidinil csoporttól eltérő, ahol a fenti aril-, heteroaril-, alkil-, alkenil-, amino-, cikloalkil- vagy heterocikloalkil csoportok szubsztituátlanok vagy adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenssel hordozhatnak;

R^c jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben

R^f és R^g jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1;

p értéke 0-tól 5-ig terjedő egész szám;

A_1 jelentése CH vagy N;

amennyiben p értéke 1., 2., 3., 4. vagy 5, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)$, $N(R^i)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; és amennyiben p értéke 0, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)(R^j)$, $N(R^i)(R^j)$, $S(R^i)$, $S(O)(R^i)$, $S(O)_2(R^i)$ vagy $O(R^i)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

mindegyik A_3 jelentése egymástól függetlenül $C(R^h)(R^i)$, $N(R^i)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

amennyiben p értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, úgy A_4 jelentése $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$ vagy O; és amennyiben p értéke 0, (azaz A_3 távollévő), úgy A_4 jelentése $N(R^k)(R^1)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ vagy $O(R^i)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, mindegyik R^k jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy acilcsoport és mindegyik R^l jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy a fenti (a) általános képletű csoportban az A_1 , $(A_2)_m$,

$(A_3)_p$, A_4 és $C=O$ tagokból kialakított gyűrűben legfeljebb két heteroatom lehet jelen egymást követően, és ahol a gyűrűben lévő szaggatott vonal egyes vegyértékkötést jelent, amennyiben A_2 jelenlévő és hidrogénatomot jelent, amennyiben A_2 távollévő (azaz $m=0$);

R^d jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport ahol az alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak;

R^b jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva;

Z és Z^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)-R^n$, $-C(S)OR^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-C(=NR^n)R^o$, $-C(=NR^n)OR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^nNR^oR^p$ vagy $-C(S)NR^nNR^oR^p$, ahol R^n , R^o , R^p és R^q jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- acil- vagy tioacilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol R^n , R^o , R^p és R^q közül bármelyik kettő azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet; vagy

Z és R^d azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek ahol Z és R^d jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat; vagy



Z és Z^1 azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos (kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat).

A találmány egy másik megoldását képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

A_1 jelentése CH vagy N, A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport; mindegyik A_3 jelentése egymástól függetlenül $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport; amennyiben p értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, úgy A_4 jelentése $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$ vagy O; és amennyiben p értéke 0 (azaz A_3 nincs jelen), úgy A_4 jelentése $N(R^k)(R^l)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ vagy $O(R^l)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, mindegyik R^k jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy acilcsoport és mindegyik R^l jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport; azzal a feltétellel, hogy legfeljebb két heteroatom kapcsolódhat egymást követően egymáshoz a fentiekben szemléltetett (a) általános képletű, A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 és $C=O$ csoportokból képzett gyűrűben, ahol mindegyik szaggatott vonal egyes vegyértékkötést jelent, amennyiben A_2 jelenlévő (azaz $m = 1$) és hidrogénatomot jelent, amennyiben A_2 távollévő (azaz $m = 0$); továbbá Z és Z^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)-R^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^nNR^oR^p$ vagy

$-C(S)NR^nNR^oR^p$, ahol R^n , R^o , R^p és R^q jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva vagy ahol R^n , R^o , R^p és R^q közül bármelyik kettő azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet azzal a feltétellel, hogy Z és Z^1 jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogénatom vagy Z és R^d azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és R^d jelentése a fentiekben megadottal azonos azzal a feltétellel, hogy Z és R^d helyében nem állhat cikloalkil- vagy heterocikloalkil csoport képzésére alkalmatlan csoport; vagy Z és Z^1 azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve azon csoportokat, amelyek cikloalkil- vagy heterocikloalkil csoport képzésére alkalmatlanok.

A találmány tárgyát képezik a pikornavírus 3C proteázok aktivitásának gátlására eredményesen adható (II) általános képletű vegyületek is, ahol a képletben R^{a1} jelentése cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R^{a1} jelentése szubsztituált pirrolidinil-csoporttól eltérő, ahol a cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva, továbbá R^b , R^c , R^d , Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány további megoldását képezik a pikornavírus 3C proteázok aktivitásának gátlására eredményesen adható (III) általános képletű vegyületek is, ahol a képletben R^{a2} jelentése alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen alkil-, aril- vagy

heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva; továbbá R^b , R^c , R^d , Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül a pikornavírus 3C proteázok aktivitásának gátlására adható (IV) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R^{a3} jelentése aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoport, ahol ezen aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva; továbbá

R^e jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkiltio-csoport; ahol ezen alkil-, alkoxi- vagy alkiltio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva; továbbá

R^b , R^c , R^d , Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány tárgyát képezik a pikornavírus 3C proteázok gátlására adható (V) általános képletű vegyületek is, ahol a képletben

R^{a4} jelentése aril-oxi-, heteroaril-oxi-, alkil-oxi-, cikloalkil-oxi-, heterocikloalkil-oxi-, aril-, cikloalkil- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen aril-oxi-, heteroaril-oxi-, alkil-oxi-, cikloalkil-oxi-, heterocikloalkil-oxi-, aril-, cikloalkil- vagy heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva; továbbá

R^b , R^c , R^d , R^e , Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány szerinti pikornavírus ellenes szerekhez tartoznak az (I) - (V) általános képletű vegyületeken túlmenően e vegyületek prekursorjai, gyógyászatilag hatásos metabolitjai, valamint gyógyászatilag megfelelő sói és szolvátjai is.

A találmány részletes ismertetése

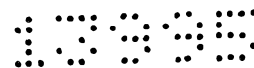
A szakirodalomból ismert gyakorlat szerint a képletekben szereplő megjelölés a vegyület gerincéhez kapcsolódó szubsztituens vegyértékének kötődési pontját ábrázolja. Amennyiben a vegyület szerkezetében királis (optikailag aktív) szén-

atomok vannak jelen, úgy hacsak nem egy speciális orientáció van ábrázolva, a képlet magában foglalja mindkét sztereoizomer alakot.

A leírásban szereplő „alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú telített vagy telítetlen, 1-10 szénatomos szénhidrogén-csoportokat jelöl, amelyek adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhatnak. Az alkilcsoportokra példaként említjük meg a korlátozás szándéka nélkül a metil- (Me), etil- (Et), propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, etenil-, propenil-, butenil-, pentenil-, etenil-, butinil-, propinil-, pentinil-, hexinilcsoportot és hasonlókat. A „rövidszénláncú alkilcsoport” megjelölés 1-4 szénatomos alkilcsoportra vonatkozik.

A „cikloalkilcsoport” kifejezés nem-aromás, monociklusos, biciklusos vagy triciklusos, 3-14 szénatomból álló szénhidrogéncsoportot jelent, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, telített vagy telítetlen lehet, továbbá előnyösen 5-14 gyűrű szénatomból álló mono- vagy policiklusos gyűrűt képez. A cikloalkilcsoportokra példaként említjük meg a 3-7, előnyösen 3-6 szénatomból álló monociklusos gyűrűket, mint a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptilcsoportot és hasonlókat, amely csoportok lehetnek teljes mértékben telítettek vagy részben telítetlenek. A cikloalkilcsoportokra példaként mutatjuk be a (C-1), (C-2), (C-3), (C-4), (C-5), (C-6), (C-7), (C-8), (C-9), (C-10), (C-11), (C-12), (C-13), (C-14) vagy (C-15) képletű csoportokat.

A „heterocikloalkil-csoport” kifejezés nem-aromás, egyértékű monociklusos, biciklusos vagy triciklusos csoportot jelent, amely lehet szubsztituálatlan vagy szubsztituált, ahol szubsztituensként egy vagy több alábbiakban ismertetett csoport jöhet számításba és ahol ezen gyűrűk lehetnek telítettek vagy részben telítettek, amely gyűrűk 3-18 gyűrűatomból állnak, amelyek közül 1-5 heteroatomot képezhet nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, és amely gyűrűk egy vagy több



cikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoporttal lehetnek kondenzálva. A heterocikloalkil-csoportokra szemléltető példaként a korlátozás szándéka nélkül említjük meg az azetidinil-, pirrolidil-, piperidil-, piperazinil-, morfolinil-, tetrahydro-2H-1,4-tiazinil-, tetrahydrofuralil-, dihydrofuralil-, tetrahydropyranil-, dihydropyranil-, 1,3-dioxolanil-, 1,3-dioxanil-, 1,4-dioxanil-, 1,3-oxatolanil-, 1,3-oxatianil-, 1,3-dithianil-, azabicyclo[3.2.1]oktil-, azabicyclo[3.3.1]nonil-, azabicyclo[4.3.0]nonil-, oxabicyclo[2.2.1]heptil-, 1,5,9-triazacyclododecyl-csoportot és hasonlókat. Heterocikloalkil csoportokat szemléltetnek a (H-1), (H-2), (H-3), (H-4), (H-5), (H-6), (H-7), (H-8), (H-9), (H-10), (H-11), (H-12), (H-13), (H-14), (H-15), (H-16), (H-17), (H-18), (H-19), (H-20) vagy (H-21) képletek és általános képletek, ahol a képletekben

R jelentése alkil-, aril-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, hidroxilcsoport vagy valamely találmány szerinti vegyület.

Az „aril” kifejezés aromás, egyértékű monociklusos, biciklusos vagy triciklusos csoportot jelöl, amelyben 6-18 szénatom lehet jelen, ahol a gyűrű adott esetben egy vagy több szubsztituenset hordozhat. Az arilcsoportokra szemléltető példaként említjük meg az (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), valamint az (A-5) képletű csoportokat.

A „heteroarilcsoport” kifejezés aromás, egyértékű monociklusos, biciklusos vagy triciklusos gyűrűt jelöl, amelyben 5-18 gyűrűatom van jelen, amelyek közül 1-5 heteroatomot képez nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, ahol ezen gyűrűk lehetnek szubsztituálatlanok vagy egy vagy több csoporttal szubsztituáltak. A leírásban a „heteroaril” megjelölés magában foglalja az N-oxid származékot is (vagy az N-oxid származékokat is, amennyiben a heteroaril csoportban egynél több nitrogénatom van jelen és így egynél több N-oxid származék képezhető) a nitrogénatom tartalmú heteroaril csoportok esetében.

A heteroaril csoportokra szemléltető példaként a korlátozás szándéka nélkül említjük meg a tienil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, furil-, izotiazolil-, furazanil-, izoxazolil-, tiazolil-, triazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, triazinil-, benzo[b]tienil-, nafto[2,3-b]tiantrenil-, izobenzofuril-, xantenil-, fenoxatienil-, indolizinil-, izoindolil-, indolil-, indazolil-, purinil-, izokinolil-, kinolil-, ftalazinil-, naftiridinil-, kinoxalinil-, kinazolinil-, benzotiazolil-, benzimidazolil-, benzofuril-, tetrahidrokinolil-, cinnolinil-, pteridinil-, karbazolil-, β -karbolinil-, fenantridinil-, akridinil-, perimidinil-, fenantrolinil-, fenazinil-, izotiazolil-, fenotiazinil- és fenoxazinil-csoportot. A heteroarilcsoportok N-oxid-származékai közül példaként említjük meg a piridil-N-oxid-, pirazinil-N-oxid-, pirimidinil-N-oxid-, piridazinil-N-oxid-, triazinil-N-oxid-, izokinolil-N-oxid- és kinolil-N-oxid vegyületeket. A heteroaril-csoportokra további példaként szolgálnak a (H-22)-vel kezdődő és (H-67)-ig terjedő számozású képleteket, ahol a képletekben R jelentése alkil-, aril-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, hidroxilcsoport vagy valamely találmány szerinti vegyület.

Mint a fentiekben említettük, az alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- és heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több csoporttal lehetnek szubsztituálva. Az „adott esetben szubsztituált” kifejezés azt jelenti, hogy az érintett csoport szubsztituátlan vagy egy vagy több megfelelő csoporttal van szubsztituálva. Számos csoport lehet szubsztituátlan vagy szubsztituált (azaz adott esetben szubsztituált) mint a fentiekben említettük. A „szubsztituens” vagy „megfelelő szubsztituens” kifejezés bármely, a szakember által elismert vagy rutinvizsgálattal választott csoportot jelöl.

A „megfelelő szubsztituens” kifejezés olyan csoportot jelöl, amely adott esetben a fentiek szerinti bármely alkil-, aril-, cikloalkil-, heterocikloalkil- vagy heteroaril-csoporton jelen lehet, ezen szubsztituensek választhatók alkilcsoport (kivéve az alkilcsoportok vonatkozásában) halogén-alkil-, halogén-aril-, halogén-cikloalkil-, halo-

gén-heterocikloalkil-, aril-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, heteroaril-, nitro-, amino-, hidroxamino-, ciano-, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, alkiléndioxi-, aril-oxi-, cikloalkoxi-, heterocikloalkoxi-, heteroaril-oxi-, alkil-karbonil-, alkil-oxi-karbonil-, alkil-karbonil-oxi-, aril-karbonil-, aril-karbonil-oxi-, aril-oxi-karbonil-, cikloalkil-karbonil-, cikloalkil-karbonil-oxi-, cikloalkoxi-karbonil-, heteroaril-karbonil-, heteroaril-karbonil-oxi-, heteroaril-oxi-karbonil-, heterocikloalkil-karbonil-, heterociklolalkil-karbonil-oxi-, heterocikloalkoxi-karbonil-, karboxil-, karbamoil-, formil-, ketocsoport (oxo), tioketo-, szulfo-, alkil-amino-, cikloalkil-amino-, aril-amino-, heterocikloalkil-amino-, heteroaril-amino-, dialkil-amino-, alkil-amino-karbonil-, cikloalkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, heterocikloalkil-amino-karbonil-, heteroaril-amino-karbonil-, dialkil-amino-karbonil-, alkil-amino-tiokarbonil-, cikloalkil-amino-tiokarbonil-, aril-amino-tiokarbonil-, heterocikloalkil-amino-tiokarbonil-, heteroaril-amino-tiokarbonil-, dialkil-amino-tiokarbonil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, alkil-szulfenil-, aril-szulfenil-, alkil-karbonil-amino-, cikloalkil-karbonil-amino-, aril-karbonil-amino-, heterocikloalkil-karbonil-amino-, heteroaril-karbonil-amino-, alkil-tio-karbonil-amino-, cikloalkil-tio-karbonil-amino-, aril-tio-karbonil-amino-, heterocikloalkil-tio-karbonil-amino-, heteroaril-tio-karbonil-amino-, alkil-szulfonil-oxi-, aril-szulfonil-oxi-, alkil-szulfonil-amino-, aril-szulfonil-amino-, merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, heteroaril-tio-csoportok közül, ahol a fentiekben szereplő alkil-, alkilén-, aril-, cikloalkil-, heterocikloalkil- és heteroaril csoportok maguk is adott esetben szubsztituálva lehetnek; ahol szubsztituensként egy vagy több csoport jöhet számításba nitro-, amino-, cianocsoport, halogénatom, halogén-alkil-, halogén-aril-, hidroxil-, keto-, hidroxamino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, merkaptó- és szubsztituálatlan alkil-, aril-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, heteroaril-, alkoxi-, aril-oxi-, alkil-tio- és aril-tio-csoport közül választva, ahol a fentiekben említett bármelyik aril- vagy heteroaril csoport alkilén-dioxi-csoporttal lehet szubsztituálva. Az előnyös „megfelelő

szubsztituensek” körébe tartozik a halogénatom, a nitro-, alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aril-alkil-, heteroaril-alkil-csoport, $-C(O)R^r$, $-C(O)OR^r$, $-OC(O)R^r$, $-OR^r$, $-SR^r$, $-C(O)NR^sR^t$ vagy $-NR^sR^t$, ahol mindegyik R^r , R^s és R^t jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- és heteroaril közül választott és mindegyik alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy két további szubsztituenssel, amely választható szubsztituálatlan rövidszénláncú alkilcsoport, szubsztituálatlan rövidszénláncú alkoxi-, nitrocsoporthal, halogénatom, hidroxil- vagy fenilcsoport közül, ahol a fenilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több csoporttal, amely választható egymástól függetlenül alkil-, halogén-alkil-, alkilén-dioxi-, nitro-, amino-, hidroxamino-, alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, aril-oxi-, merkaptó-, alkil-tio- vagy aril-tio-csoport közül.

Amennyiben a szubsztituensek maguk nem kompatibilisek az előállításnál alkalmazott módszerekkel, úgy a szubsztituensekre megfelelő védőcsoportokat vihetünk fel, amelyek az előállításnál alkalmazott reakciókörülmények között stabilak. A védőcsoportok a reakciófolyamat megfelelő lépésében eltávolíthatók, amikor is az előállítani kívánt közbenső terméket vagy végterméket kapjuk. A megfelelő védőcsoportokra, valamint a védőcsoportok felvitelére és eltávolítására alkalmas módszereket részletesen ismertetnek a szakirodalomban, lásd például Greene T. és Wuts P. művét [Protecting Groups in Chemical Synthesis, 3. kiadás John Wiley & Sons, NY (1999), amely művet teljes egészében találmányunknál referenciaként tekintjük]. Némely esetben egy adott szubsztituenst azért választunk ki, mert az az adott találmány szerinti eljárás reakciókörülményei között reakcióképes. Ezen reakciókörülmények között a kiválasztott szubsztituenst egy olyan másik szubsztituenssé alakítjuk át, amely előnyö-

sen van jelen egy közbenső termékben vagy a végtermékben, vagy egy céltermék kívánt szubsztituense.

A „halogén” és „halo” kifejezések klóratomot, fluoratómot és jódatomot jelentenek. A „heterociklusos” kifejezés heteroaril- vagy heterocikloalkil-csoportot jelent. Az „acil” kifejezés jelentése $-C(O)-R$ képletű csoport, ahol R jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- vagy heteroaril-csoport. Az „acil-oxi” kifejezés $-OC(O)-R$ csoportot jelent, ahol R jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- vagy heteroaril csoport. A „tioacil” kifejezés jelentése $-C(S)-R$ csoport, ahol R jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- vagy heteroarilcsoport. A „szulfonil” megjelölés $-SO_2-$ képletű kétértékű csoportot jelent. A „szulfenil” megjelölés $-SO-$ képletű kétértékű csoportra vonatkozik. A „szulfo” megjelölés $-SO_2H$ csoportot jelöl. A „szulfoxid” kifejezés jelentése $-SO_3^-$ csoport. A „hidroxi” kifejezés $-OH$ képletű csoportot jelent. Az „amin” vagy „amino” kifejezés $-NH_2$ csoportot jelöl. Az „alkil-amino” kifejezés $-NHR_a$ általános képletű csoportot jelent, ahol a képletben R_a jelentése alkilcsoport. A „dialkil-amino” megjelölés $-NR_aR_b$ általános képletű csoportra vonatkozik, ahol a képletben R_a és R_b jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport, ide értve a heterocikloalkil-csoportokat, ahol R_a és R_b együttesen heterociklusos gyűrűt képeznek, amely magában foglalja az aminocsoport nitrogénatomját is. A „hidroxamino” kifejezés $-N-OH$ csoportot jelent. Az „alkoxi” kifejezés $-OR_a$ képletű csoportra vonatkozik, ahol a képletben R_a jelentése alkilcsoport. Az alkoxicsoportha példaként említhető a metoxi-, etoxi-, propoxicsoportha és hasonló. A rövidszénláncú alkoxicsoportha 1-4 szénatomos. „Alkilén-dioxi” csoporton kétértékű $-OR_aO-$ csoportot értünk, amely egy aril- vagy heteroarilcsoport szomszédos atomjaihoz kapcsolódik (így például fenil- vagy naftilgyűrű szomszédos szénatomjaihoz), ahol R_a jelentése rövidszénláncú alkilcsoport. Az „alkoxi-karbonil” kifejezés

$-C(O)OR_a$ csoportra vonatkozik, amelyben R_a jelentése alkilcsoport. Az „alkil-szulfonil” megjelölés $-SO_2R_a$ képletű csoportra vonatkozik, amelyben R_a jelentése alkilcsoport.

Az „alkil-amino-karbonil” megnevezés $-C(O)NHR_a$ általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben R_a jelentése alkilcsoport. A „dialkil-amino-karbonil” megnevezés $-C(O)NR_aR_b$ általános képletű csoportra vonatkozik, ahol a képletben R_a és R_b jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport. A „merkaptó” kifejezés $-SH$ csoportot jelent. Az „alkil-tio” kifejezés $-SR_a$ általános képletű csoportra vonatkozik, ahol a képletben R_a jelentése alkilcsoport. A „karboxil” megjelölés a $-C(O)OH$ csoportra vonatkozik. A „keto” vagy „oxo” megjelölés kétértékű $=O$ csoportot jelent. A „tioketo” kifejezés a kétértékű $=S$ csoportra vonatkozik. A „karbamoil” kifejezés a $-C(O)NH_2$ csoportot jelenti. A „cikloalkil-alkil” kifejezés olyan -alkil-cikloalkil-csoportra vonatkozik, amelyben az alkil és cikloalkil részek a fentiek szerint definiáltak, ezen csoportokra példaként említjük meg a $-CH_2$ -ciklohexán és $-CH_2$ -ciklohexén csoportokat. Az „aril-alkil” kifejezés -alkil-aril-csoportot jelent, amelyben az alkil- és aril részek a fentiek szerint definiáltak, az aril-alkil-csoportra példaként említjük meg a benzilcsoportot. Az „amino-karbonil-alkil” megjelölés -alkil- $C(O)NH_2$ képletű csoportot jelent, erre példaként említjük a $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ csoportot. Az „alkil-amino-karbonil-alkil” kifejezés -alkil- $C(O)NHR_a$ csoportot jelöl, ahol R_a jelentése alkilcsoport, ezen csoportra példaként említjük meg a $-CH_2CH_2C(O)NHCH_3$ csoportot. Az „alkil-karbonil-amino-alkil” megjelölés -alkil- $NHC(O)$ -alkil csoportra vonatkozik, erre példaként említjük meg a $-CH_2NHC(O)CH_3$ csoportot. A „dialkil-amino-karbonil-alkil” kifejezés -alkil- $CO-NR_aR_b$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R_a és R_b jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport. Az „aril-oxi” kifejezés $-OR_c$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R_c jelentése arilcsoport. A „heteroaril-oxi” megjelölés $-OR_d$ általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben R_d jelentése heteroarilcsoport. Az „aril-tio” megnevezés $-SR_c$ cso-

portra vonatkozik, amelyben R_c jelentése arilcsoport. A „heteroaril-tio” megjelölés $-SR_d$ képletű csoportot jelent, amelyben R_d jelentése heteroaril csoport. Az alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- és heteroaril csoportok, valamint ezen csoportokat tartalmazó, fentiek szerint definiált csoportok adott esetben legalább egy egyéb szubsztituensst hordozhatnak. Az „adott esetben szubsztituált” kifejezés kifejezetten arra utal, hogy a szóbanforgó csoport szubsztituálatlan vagy egy vagy több megfelelő csoporttal van szubsztituálva. Számos csoport lehet szubsztituálatlan vagy szubsztituált (azaz adott esetben szubsztituált) a megadottak szerint.

Amennyiben a vegyület bázist képez, az előállítani kívánt só bármely ismert módszerrel előállítható, így például a szabad bázist szerves savval vagy szervetlen savval kezelve, ahol szervetlen savként alkalmazható sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav vagy hasonló, szerves savként számításba jöhet ecetsav, maleinsav, borostyánkősav, mandulasav, fumársav, malonsav, piroszőlősav, oxálsav, glikolsav, szalicilsav, piranozidinsav, mint glukuronsav vagy galakturonsav, α -hidroxisavak, mint citromsav vagy borkősav, aminosavak, mint aszparaginsav vagy glutaminsav, aromás savak, mint benzoésav vagy fahéjsav, szulfonsavak, mint p-toluolszulfonsav vagy etánszulfonsav és hasonló.

Amennyiben a találmány szerinti vegyület savas jellegű, úgy ebből bármely ismert módszer segítségével sót képezhetünk, így például a szabad savat szervetlen vagy szerves bázissal, mint egy aminnal (primer-, szekunder- vagy tercier aminnal), vagy alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid-dal vagy hasonló vegyülettel kezeljük. A megfelelő sókra példaként említjük meg a szerves sókat, ezek képzéséhez alkalmazhatók aminosavak, mint glicin vagy arginin, valamint ammónia, primer, szekunder vagy tercier-aminok, gyűrűs amin vegyületek, mint piperidin, morfolin vagy

piperazin, továbbá készíthetők szervesetlen sók, mint nátrium-, kalcium-, kálium-, magnézium-, mangán-, vas-, réz-, cink-, alumínium- vagy lítiumsók.

A találmány szerinti vegyületek mindegyikében legalább egy királis központ van jelen, így a vegyületek különálló sztereoizomerek (például enantiomerek vagy diasztereomerek formájában) vagy a sztereoizomerek elegyeként (így például az enantiomerek vagy diasztereomerek elegyeként) vagy ezek racém elegyeként képződhetnek. Mindezen különálló sztereoizomerek, ezek elegyei és racémátjai a találmány oltalmi körébe tartoznak. Ahol az adott vegyület esetében nem pontosítjuk az optikailag aktív szénatom sztereoszerkezetét, úgy a képlet magában foglalja mindegyik optikailag aktív központhoz tartozó sztereoizomereket. Amennyiben egy adott vegyületről van szó, „az optikailag tiszta” kifejezés azt jelenti, hogy az adott vegyület az enantiomeria vagy diasztereomeria szempontjából lényegében tiszta. Az enantiomeria szempontjából lényegében tiszta vegyületek legalább 90 %-ot tartalmaznak az egyik izomerből, előnyösen ennek tartalma legalább 95 %. Azok a vegyületek, amelyek diasztereomeria szempontjából lényegében tiszták, legalább 90 %-ban tartalmazzák az egyik izomert, ez a tartalom előnyös esetben legalább 95 %. Még előnyösebben, az enantiomeria és diasztereomeria szempontjából lényegében tiszta vegyületek legalább 97,5, még előnyösebben 99 %-os mennyiségben tartalmazzák az egyik izomert, az adott királis központra vonatkoztatva. A leírásban említett „elkülönített sztereoizomerek” kifejezés olyan vegyületeket jelent, amelyek legalább 90 %-ban az egyik izomert tartalmazzák. A „racém” vagy „racém elegy” kifejezés olyan elegyeket jelöl, amelyek az enantiomer vegyületek azonos mennyiségét tartalmazzák, vagyis az enantiomerek elegyéből és az enantiomer diasztereomerek elegyéből állnak.

A találmány szerinti vegyületek tiszta sztereoizomerként (azaz tiszta enantiomerként és/vagy tiszta diasztereomerként) vagy lényegében tiszta

sztereoizomerként képződnek. Ezen vegyületek szintetikus úton állíthatók elő a leírásban bemutatott módszerek szerint, a műveletekhez optikailag tiszta vagy optikailag lényegében tiszta kiindulási vegyületeket alkalmazva. Másik lehetőségként jól ismert módszerek segítségével a sztereoizomerek elegyét, ide értve a racém elegyeket is, rezolválással/elkülönítéssel szétválaszthatjuk. A sztereoizomer elegyek rezolválására (szétválasztására) például alkalmazható kromatográfia vagy kristályosítás/átkristályosítás. Egyéb hasznos módszereket is ismertet a szakirodalom [Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, Jacques J. és munkatársai, John Wiley & Sons, New York, N. Y. (1981), amely művet találmányunknál referenciaként tekintjük. A találmány szerinti vegyületek előnyös sztereoizomerjeit a leírásban mutatjuk be.

A találmány szerinti vegyületek a tautóméria jelenségét is mutathatják. A leírásban bemutatott képletek adott esetben az egyik lehetséges tautomer alakot szemléltetik, de hangsúlyozni kívánjuk, hogy az adott vegyület mindegyik tautomer alakja a találmány oltalmi körébe tartozik.

A találmány tárgyához tartoznak ezen kívül az (I), (II), (III), (IV) és (V) általános képletű vegyületek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai és gyógyászatilag megfelelő szolvátjai.

A fentiekben bemutatott (I) - (V) általános képletű vegyületekben R^c jelentése oly módon van megválasztva, hogy olyan vegyületszerkezetekhez jussunk, ahol m értéke 1 és p értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám (azaz A_2 és A_3 egyaránt jelen van), vagy m értéke 0 és p értéke 0 (azaz A_2 és A_3 egyaránt távollévő), m értéke 0 és p értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám (azaz A_2 távollévő és A_3 jelen van) vagy m értéke 1 és p értéke 0 (azaz A_2 jelen van és A_3 távollévő). A szakember számára nyilvánvaló, hogy amennyiben A_2 és A_3 egyaránt jelen van (m értéke 1 és p értéke 1-5), úgy az A_1 és A_2 között lévő szaggatott vonal vegyértékkötést jelent, az A_2 és A_3 között lévő szaggatott

vonal szintén vegyértékkötést jelent, amennyiben A_2 és A_3 egyaránt távollévő (m értéke 0 és p értéke 0); A_2 és A_3 , valamint az ezek között lévő szaggatott vonal távollévő, az A_1 és A_2 között lévő szaggatott vonal jelentése pedig hidrogénatom (így például A_1 jelentése $-CH_2$ vagy NH). A találmány egyik megoldása szerint amennyiben A_2 távollévő és A_3 jelen van (m értéke 0 és p értéke 1-5), úgy az A_1 és A_2 között lévő szaggatott vonal jelentése hidrogénatom és az A_2 és A_3 között lévő szaggatott vonal szintén hidrogénatom (így például A_1 jelentése CH_2 vagy NH és A_3 jelentése $CH(R^h)(R^i)$, $NH(R^j)$, SH , $S(O)H$, $S(O)_2H$ vagy OH); amennyiben A_2 jelenlévő és A_3 távollévő (m értéke 1 és p értéke 0), úgy az A_1 és A_2 között lévő szaggatott vonal vegyértékkötést jelent és A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)(R^j)$, $N(R^i)(R^j)$, $S(R^i)$, $S(O)(R^i)$, $S(O)_2(R^i)$ vagy $O(R^i)$ vagy az A_2 és A_3 között lévő szaggatott vonal jelentése hidrogénatom és A_2 jelentése $CH(R^h)(R^i)$, $NH(R^j)$, SH , $S(O)H$, $S(O)_2H$ vagy OH . A találmány szerinti vegyületek egy előnyös megoldásánál a fentiekben ismertetett képletekben m értéke 1 és p értéke 1 vagy 2 vagy m értéke 0 és p értéke 0 vagy m értéke 1 és p értéke 0. Még előnyösebb esetet képez az, amennyiben m értéke 1 és p értéke 1 vagy 2, A_2 és A_3 jelentése pedig egyaránt $C(R^h)(R^i)$. Legelőnyösebben m értéke 1 és p értéke 1.

Az (I) - (V) általános képletű vegyületek különösen előnyös megoldásánál R^c jelentése $-CH_2CH_2(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH$ -alkil-, $CH_2NHC(O)CH_3$, vagy (b) általános képletű csoport, ahol n értéke 1 vagy 2. Még előnyösebben R^c jelentése $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ vagy (c) képletű csoport. A találmány különösen előnyös megoldását képezik azok a vegyületek, ahol a képletben R^c jelentése (d) vagy (e) képletű csoport.

Az (I) - (V) általános képletű vegyületekben R^d és mindegyik R^b jelentése előnyösen hidrogénatom. A (IV) és (V) általános képletű vegyületekben R^e jelentése előnyösen hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) -(V) általános képletű vegyületekben Z és Z¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, ahol az alkilcsoport adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva -CO₂Rⁿ, ahol Rⁿ jelentése a fentiekben megadottal azonos vagy Z és Z¹ azon atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, a fentiek szerint definiált heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet. A találmány szerinti vegyületek egy további előnyös megoldásánál Z és/vagy Z¹ jelentése lehet -C(S)ORⁿ, ahol Rⁿ jelentése a fentiekben megadottal azonos. Ezen vegyületek előállítását a szakirodalom ismerteti [Hartke K. és munkatársai, Liebigs Ann. Chem., 321-330 (1989), valamint Hartke K. és munkatársai, Synthesis, 960-961 (1985)]. Még előnyösebben a heterocikloalkil-csoport adott esetben tartalmazhat O, N, S és/vagy P atomot és szubsztituensként egy vagy több oxocsoportot (keto) vagy tioketocsoportot hordozhat. A találmány egy további előnyös megoldása szerint Z és Z¹ jelentése választható egymástól függetlenül hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport közül, ahol az alkilcsoport adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenset hordozhat vagy Z és Z¹ jelenthet -CO₂H, -CO₂-alkil- és/vagy -CO₂-cikloalkil csoportot vagy Z és Z¹ azon atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képezhetnek, amely adott esetben egy vagy több keto- vagy tioketo csoporttal lehet szubsztituálva. A találmány egy további előnyös megoldásánál Z és Z¹ jelentése nem lehet egyaránt hidrogénatom. Még előnyösebben Z¹ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, miközben Z jelentése -CO₂H, -CO₂-alkil, -CO₂-alkil-aril, -CO₂-alkil-heteroaril, -CO₂-cikloalkil-csoport, ahol ezen rövidszénláncú alkil-, -alkil-, -cikloalkil-, -alkil-aril- és alkil-heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva vagy Z¹ és Z azon atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet. A Z csoportok jelentésére példaként, a korlátozás szándéka

nélkül említjük meg a szubsztituált vagy szubsztituálatlan $-\text{CO}_2$ -alkil-csoportokat, amelyek magukban foglalják az egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat, mint az etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil- és (2,2-dimetil-propil)-oxi-karbonil-csoportot, ahol az etoxi-, terc-butoxi-, izopropoxi- és (2,2-dimetil-propil)-oxi-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva; és ide tartoznak az adott esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú aril-alkil- és heteroaril-alkil-csoportok, mint a benzil-oxi-karbonil- és piridil-metilén-oxi-karbonil-csoport, ahol a benzil- és piridil-metilén-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva; és ide tartoznak az adott esetben szubsztituált $-\text{CO}_2$ -cikloalkil-csoportok, mint a ciklobutil-oxi-karbonil-, ciklopentil-oxi-karbonil-, ciklohexil-oxi-karbonil- és cikloheptil-oxi-karbonil-csoportok, ahol a ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak vagy Z^1 és Z azon atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak (f) általános képletű csoportot képezhetnek az (I) - (V) általános képletben.

A találmány egy további előnyös megoldása szerint Z^1 jelentése hidrogénatom és Z jelentése $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CO}_2(\text{ciklo-C}_5\text{H}_9)$ vagy Z^1 és Z azon atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, (g) képletű csoportot képeznek. A találmány egy további megoldása szerint Z^1 jelentése hidrogénatom és Z jelentése $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

A találmány egy speciális megoldását képezik azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^{a1} jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül választhatók 1-4 szénatomos

alkil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, aril-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, heteroarilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-, alkilén-dioxi-csoport (mint az aril- vagy heteroaril-csoportok szubsztituense), aril-oxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, heteroaril-oxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, hidroxamino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-, merkaptó-, alkil-tio- vagy aril-tio-csoport közül választva, ahol a fentiekben szereplő 1-4 szénatomos alkil- és 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoport (kivéve az alkilcsoportok vonatkozásában), halogénatom, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoport közül választott csoporttal, továbbá a heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több csoporttal, ahol szubsztituensként választható egymástól függetlenül alkil-, halogén-alkil-, alkilén-dioxi-, nitro-, amino-, hidroxamino-, alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, aril-oxi-, merkaptó-, alkil-tio- vagy aril-tio-csoportok közül; előnyösen R^{a1} jelentése pirazolil-, indolil-, kromenil-, benzofuril-, benztienil-, benzimidazolil-, triazolil-, kinolil-, tiazolidinil-, kinoxalinil-, fenil- vagy naftilcsoport, ahol a pirazolil-, indolil-, kromenil-, benzofuril-, benztienil-, benzimidazolil-, triazolil-, kinolil-, tiazolidinil-, kinoxalinil-, fenil- vagy naftilcsoport adott esetben egy vagy több szubsztituent hordozhat, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható 1-4 szénatomos alkil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, arilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, amino-, (1-4 szénatomos alkil)-amino-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-, metilén-dioxi-, aril-oxi-, 1-4 szénato-

mos halogén-alkil-, (1-4 szénatomos halogén)-alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino- vagy (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-csoport közül, ahol az 1-4 szénatomos alkilcsoportok maguk is adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több csoporttal, ahol szubsztituensként választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoport közül és ahol az arilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenset hordozhatnak, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható alkil-, halogén-alkil-, alkilén-dioxi-, nitro-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, halogén-alkoxi- vagy aril-oxi-csoport közül; még előnyösebben R^{a1} jelentése pirazolil-, indolil-, N-metil-indolil-, kromenil-, benzofuril-, benzotienil-, benzimidazolil-, N-metil-benzimidazolil-, triazolil-, kinolil-, tiazolidinil-, kinoxalinil-, fenil- vagy naftilcsoport, ahol ezen pirazolil-, indolil-, kromenil-, benzofuril-, benzotienil-, benzimidazolil-, triazolil-, kinolil-, tiazolidinil-, kinoxalinil-, fenil- vagy naftilcsoportok adott esetben egy vagy több csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol szubsztituensként választható egymástól függetlenül metil-, etil-, benzil-, fenetil-, fenil-, naftilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, amino-, metil-amino-, dimetil-amino-, metoxi-, benzil-oxi-, metilén-dioxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, metoxi-karbonil-, metil-karbonil-amino-, benzoil-oxi-metilén-(fenil-karbonil-oxi-metil)- vagy metil-karbonil-csoport közül;

R^d és mindegyik R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^d és mindegyik R^b jelentése előnyösen hidrogénatom; a fenti vegyületekhez tartoznak a vegyületek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai és gyógyászatilag megfelelő szolvátjai is.

A találmány egy további speciális megoldását képezik a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^{a2} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, aril- vagy

heteroarilcsoport, ahol ezen 1-4 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- és heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak; előnyösen R^{a2} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy naftilcsoport, ahol az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhat, szubsztituensként választható egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport közül, továbbá a fenil- vagy naftilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként választható egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, metilén-dioxi- és fenoxics csoport közül; egy speciális megoldásnál R^{a2} jelentése naftil-, fenoxi-fenil-, 3-5 -dimetoxi-fenil-, 3,5-dimetil-fenil- vagy etoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport (valin-etil-észterből leszármaztatva);

R^d és mindegyik R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; előnyösen R^d és mindegyik R^b jelentése hidrogénatom; a (III) általános képletű vegyületekhez tartoznak ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai is.

A találmány egy további előnyös megoldását képezik a (IV) általános képletű vegyületek, valamint ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben R^{a3} jelentése aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoport, ahol az aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként választható egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, arilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, amino-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-, alkilén-dioxi-csoport (az aril-

vagy heteroaril csoportok szubsztituenseként), aril-oxi-csoport közül, ahol a fentiekben szereplő 1-4 szénatomos alkil- vagy arilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenset hordozhatnak, ahol szubsztituensként választható 1-4 szénatomos alkilcsoport (kivéve az alkilcsoportok vonatkozásában), halogénatom, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, alkilén-dioxi-csoport közül; egy előnyös megoldásnál R^{a3} jelentése fenil- vagy fenil-amino-karbonil-csoport, ahol a fenilcsoport vagy a fenil-amino-karbonil-csoportban lévő fenilcsoport adott esetben egy vagy több szubsztituenset hordozhat, ahol szubsztituensként választható egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi- és alkilén-dioxi-csoport közül; egy további előnyös megoldásnál R^{a3} jelentése fenil- vagy fenil-amino-karbonil-csoport, ahol a fenilcsoport vagy a fenil-amino-karbonil-csoportban lévő fenilcsoport adott esetben egy vagy több szubsztituenset hordozhat, ahol szubsztituensként választható egymástól függetlenül metilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, metoxi- és alkilén-dioxi-csoport közül;

R^d , R^e és mindegyik R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; előnyösen R^d és mindegyik R^b jelentése hidrogénatom.

A találmány egy további speciális megoldását képezik azok az (V) általános képletű vegyületek és ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben R^{a4} jelentése aril-oxi-, heteroaril-oxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, heterocikloalkil-oxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heteroaril- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol a fenti aril-oxi-, heteroaril-oxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, heterocikloalkil-oxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heteroaril-



vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportok adott esetben egy vagy több csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható 1-4 szénatomos alkil-, aril-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, heteroarilcsoport, halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, alkilén-dioxi- (az aril- vagy heteroarilcsoport szubsztituenseként) aril-oxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, heteroaril-oxi- és (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport közül, ahol ezen 1-4 szénatomos alkil-, aril-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, valamint heteroarilcsoportok adott esetben maguk is szubsztituálva lehetnek, ahol szubsztituensként választható 1-4 szénatomos alkilcsoport (az alkilcsoportok kivételével), halogénatom, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, alkilén-dioxi-, aril- vagy heteroarilcsoport közül, ahol ezen aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható alkil-, halogén-alkil-, alkilén-dioxi-, nitro-, amino-, hidroxamino-, alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, aril-oxi-, merkaptó-, alkil-tio- vagy aril-tio-csoport közül; egy speciális megoldásnál R^{a4} jelentése fenoxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol a fenoxicssoportban lévő fenilcsoport adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható halogénatom és 1-4 szénatomos alkoxicssoport közül;

R^d és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; előnyösen R^d és R^b jelentése hidrogénatom;

R^e jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; egy speciális megoldásnál R^e jelentése hidrogénatom vagy izobutilcsoport.



A találmány szerinti, fentiekben bemutatott megoldásoknál R^c jelentése választható $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH-alkil}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ és (b) általános képletű csoport közül, ahol a képletben n értéke 1 vagy 2;

előnyösen R^c jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ vagy (b) általános képletű csoport, ahol a képletben n értéke 1;

még előnyösebben R^c jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ vagy (c) képletű csoport, még előnyösebben R^c jelentése (d) vagy (e) képletű csoport és

Z^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, továbbá Z jelentése $-\text{CO}_2\text{-alkil-}$, $-\text{CO}_2\text{-cikloalkil-}$, $-\text{CO}_2\text{-alkil-aril-}$ vagy $-\text{CO}_2\text{-alkil-heterocikloaril-csoport}$ vagy Z^1 és Z azon atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak (g) képletű csoportot képeznek; előnyösen Z^1 jelentése hidrogénatom és Z jelentése $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CO}_2(\text{ciklo-C}_5\text{H}_9)$ vagy Z^1 és Z azon atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak (g) képletű csoportot képeznek;

még előnyösebben Z^1 jelentése hidrogénatom és Z jelentése $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy Z^1 és Z azon atommal együtt, amelyhez kapcsolódnak (g) képletű csoportot képeznek;

ennél is előnyösebben Z^1 jelentése hidrogénatom és Z jelentése $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

A fentiekben bemutatott vegyületek vírusellenes hatást mutatnak pikornavírusokkal szemben, így a humán rhinovírusok, humán poliovírusok, humán coxsackievírusok, humán echovírusok, humán és marha enterovírusok, encephalomyocarditis vírusok, meningitis vírus, a száj- és körömfájást előidéző vírusok, a hepatitis A vírus és egyéb vírusokkal szemben. Előnyösen ezen vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói, prekursorjai, hatásos metabolitjai és szolvátjai pikornavírus ellenes hatásúak, még előnyösebben rhinovírus ellenes hatásúak, a vegyületek EC_{50} értéke $100 \mu\text{mol/l}$ vagy ennél kevesebb H1-HeLa sejtenyészet-

ben vizsgálva; még előnyösebben a vegyületek EC_{50} értéke $10 \mu\text{mol/l}$ vagy ennél kevesebb H1-HeLa sejtenyészetben ellenőrizve.

A találmány előnyös megoldását képezik az (I-a) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R^a és R^c jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány további előnyös megoldását képezik a (II-a) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R^{a1} és R^c jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány további előnyös megoldását képezik a (III-a) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R^{a2} és R^c jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány további előnyös megoldását képezik a (IV-a) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

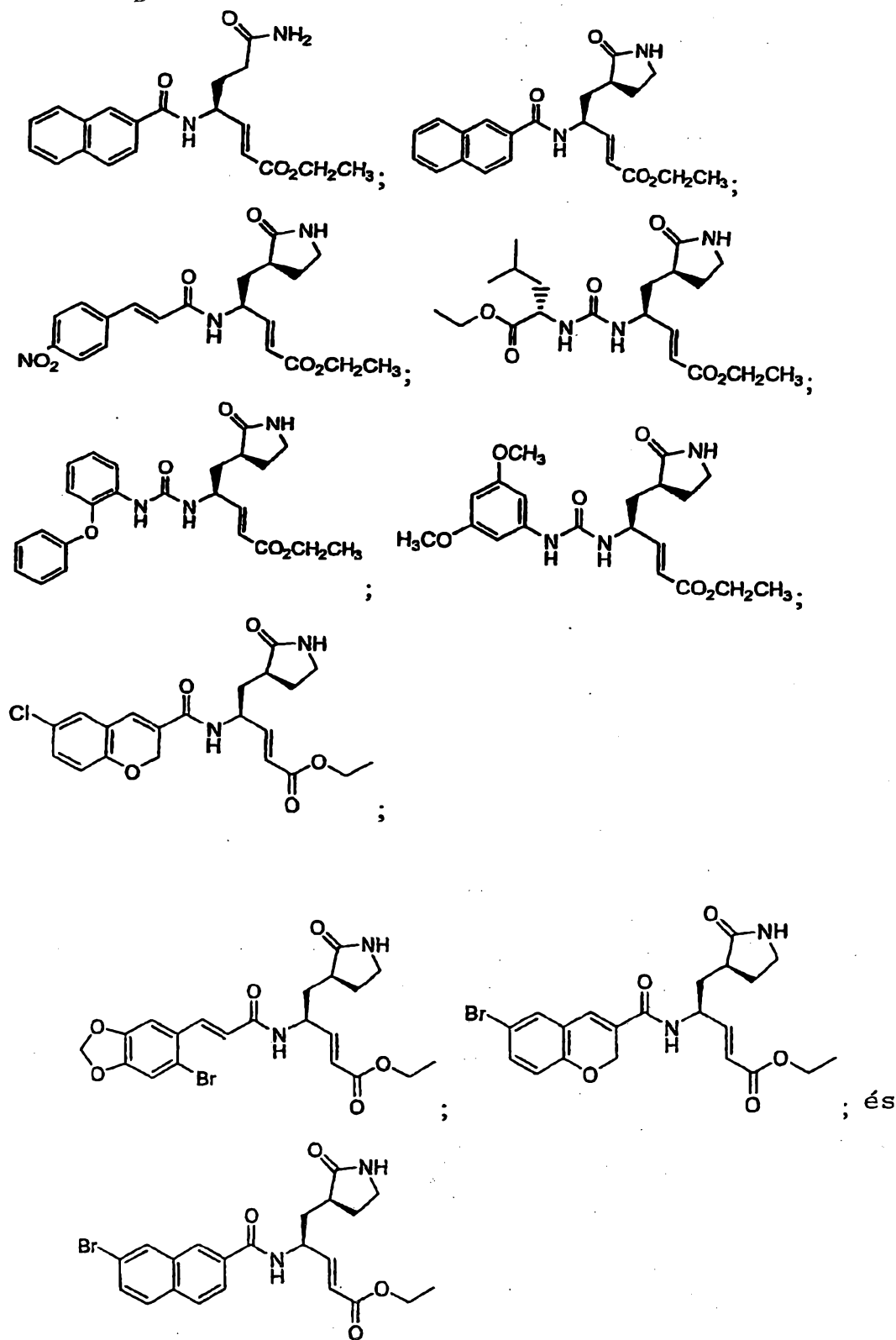
R^{a3} és R^c jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány egy további előnyös megoldását képezik az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^a jelentése (h) általános képletű csoport, amelyben R^u és R^v jelentése hidrogénatom, fluoratom, $-\text{CH}_3$ és $-\text{C}_2\text{H}_5$ csoport közül választott; továbbá R^w , R^x és R^y jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-, aminocsoport, halogénatom, nitro- és hidroxics csoport közül választott szubsztituens.

A találmány egy további előnyös megoldását képezik az (V-a) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^{a4} jelentése monoszubsztituált alkil- vagy alkoxics csoport, ahol szubsztituensként aril- vagy alkilcsoport van jelen.

Különösen előnyös eset azt, ahol R^{a4} jelentése -O-aril- vagy arilcsoport, ahol aril jelentése fenilcsoport, amely egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhat.

Az (I) általános képlet alá tartozó előnyös vegyületek közül példaként mutatjuk be a következőket.



A találmány tárgyát képezi a pikornavírus 3C proteáz gátlására szolgáló eljárás is, amelynek során a proteázt hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával, prekursorjával, gyógyászatilag hatásos metabolitjával vagy szolvátiával hozzuk érintkezésre. Így például a pikornavírus 3C proteáz hatását az emlősök szövetében gátolni tudjuk amennyiben (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, prekursorját, gyógyászatilag hatásos metabolitját vagy szolvátiát adjuk be a kezelt betegnek. Még előnyösebben, a találmány szerinti eljárás rhinovírus proteáz hatásának gátlására irányul.

A „prekursor” kifejezés olyan vegyületet jelöl, amely fiziológiai körülmények között vagy szolvólízissel vagy metabolikus átalakulással gyógyászatilag hatásos, találmány szerinti vegyületté alakul. A találmány szerinti vegyületek prekursorjai olyan vegyületek származékai lehetnek, amelyekben például $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{PO}(\text{OR})_2$ vagy $-\text{C}=\text{NR}$ általános képletű csoport van jelen, ami fiziológiai körülmények között vagy szolvólízissel felszakad. Bármely megfelelő R szubsztituenst hordozó vegyület számításba jöhet, ami szolvólízissel vagy felszakítással gyógyászatilag megfelelő terméké alakul. Ezen csoportot tartalmazó prekursorok előállíthatók szokásos módszerekkel, így kiindulási anyagként amido-, karbonsav, vagy hidroxilcsoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületet megfelelő reagenssel kezelve. A „gyógyászatilag hatásos metabolit” kifejezés olyan gyógyászatilag hatásos vegyületet jelent, amely testen belüli metabolizmus révén egy specifikus vegyületből képződik. A fentiekben bemutatott találmány szerinti vegyületek prekursorjai és hatásos metabolitjai a szakember számára jól ismert módszerekkel határozhatók meg, például metabolikus tanulmányok segítségével [lásd például „Design of Prodrugs”, Bundgaard szerkesztése, Elsevier Kiadó B. V., Amsterdam, Hollandia (1985)]. A „gyógyászatilag megfelelő só” kifejezés olyan sóra vonatkozik, amely megtartja az adott vegyületnél a szabad sav vagy szabad bázis

biológiai hatását és sem biológiailag sem egyébként nem mutat kedvezőtlen tulajdonságokat. A gyógyászatilag megfelelő sókra példaként megemlíthetők a szulfátok, piroszulfátok, hidrogénszulfátok, szulfitok, biszulfitok, foszfátok, monohidrogén-foszfátok, dihidrogén-foszfátok, metafoszfátok, pirofoszfátok, kloridok, bromidok, jodidok, acetátok, propionátok, dekanoátok, kaprilátok, akrilátok, formátok, izobutirátok, kaproátok, heptanoátok, propiolátok, oxalátok, malonátok, szukcinátok, szuberátok, szebekátok, fumarátok, maleátok, butin-1,4-dioátok, hexin-1,6-dioátok, benzoátok, klór-benzoátok, metil-benzoátok, dinitro-benzoátok, hidroxibenzoátok, metoxibenzoátok, ftalátok, szulfonátok, xilolszulfonátok, fenil-acetátok, fenil-propionátok, fenil-butirátok, citrátok, laktátok, γ -hidroxibutirátok, glikolátok, tartarátok, metánszulfonátok (mezilátok), propánszulfonátok, naftalin-1-szulfonátok, naftalin-2-szulfonátok és mandelátok. A „szolvát” kifejezés a találmány szerinti vegyület olyan gyógyászatilag megfelelő szolvátjára vonatkozik, amely megőrzi a vegyület biológiai hatásosságát. A találmány szerinti vegyületek szolvátjaira példaként említjük meg a vízzel, izopropanollal, etanollal, metanollal, DMSO-val, etil-acetáttal, ecetsavval vagy etanol-aminnal készült szolvátokat. A találmány szerinti vegyületek, ezek sói vagy szolvátjai, amennyiben ezek szilárd anyagot képeznek a szakember számára nyilvánvaló módon különböző kristályformában képződhetnek, ahol mindezen különböző kristályformák a találmány oltalmi köréhez tartoznak.

A találmány szerinti vegyületek pikornavírus 3C proteáz gátló hatását bármely ismert módszerrel vizsgálhatjuk, ide értve egyaránt az in vivo és in vitro módszereket. A H1-HeLa sejtenyészetben végzett vírusellenes hatás vizsgálatát az alábbiakban ismertetjük.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő prekursorjai, sói, hatásos metabolitjai és szolvátjai bármely, a szakember számára általában ismert módon beadhatók. A beadásra és kezelés módjára példaként említjük meg az orális, nazális, parenterális, helyi, transzdermális és rektális beadást. Különösen előnyös az orális és az intranazális beadási mód.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, prekursorjai, hatásos metabolitjai vagy szolvátjai adhatók a szakember által ismert bármely gyógyászati készítmény formájában. A megfelelő gyógyászati készítményekhez tartoznak a szilárd, félszilárd, folyékony vagy liofilizált alakú készítmények, így tabletták, porok, kapszulák, kúpok, szuszpenziók, liposzómák és aeroszolok. A találmány szerinti gyógyászati készítmények tartalmazhatnak megfelelő vivőanyagokat, hígítószerkeket és segédanyagokat, továbbá egyéb gyógyászati hatóanyagokat, függően a beadás céljától és módjától. Egy előnyös megoldás szerint a találmány szerinti gyógyászati készítmények adhatók intranazális szuszpenzió alakjában.

A vegyületekből (hatóanyagokból) szilárd orális dózisalakokat készíthetünk, amelyek a korlátozás szándéka nélkül említve az alábbi komponenseket tartalmazhatják: hígítószerkeket (így laktózt, kukoricakeményítőt, mikrokristályos cellulózt), megkötő anyagokat (így povidont, hidroxipropilmetilcellulózt), szétesést elősegítő szerkeket (mint kroszpovidont, kroszkármellóz-nátriumot), csúsztatószerkeket (mint magnézium-sztearátot, sztearinsavat), színezékeket (FD&C lakkfestékeket vagy festékeket). Másik lehetőségként a találmány szerinti vegyületekből készíthetünk egyéb típusú orális dózisalakokat is (ide értve a folyadékokat, szuszpenziókat, emulziókat vagy lágy zselatin-kapszulákat), ahol mindegyik dózisalakban az ahhoz illő komponensek vannak jelen.

A gyógyászati készítmények előnyös alakjainak előállításának módszerét a szakember választja ki. Így például gyógyászati készítmények készülhetnek szokásos módszerekkel, mint keveréssel, granulálással és préseléssel, amennyiben tabletta készítésről van szó, valamint keveréssel, töltéssel, a hatóanyag feloldásával, amennyiben ez célszerű, így orális, parenterális, helyi, intravaginális, intranazális, intrabronchiális, intraokuláris, intraaurális és/vagy rektális beadásra alkalmas termékeket állíthatunk elő.

A gyógyászati készítményekhez alkalmazhatók szilárd vagy folyékony gyógyászatiilag megfelelő vivőanyagok, hígítószeres és segédanyagok. A szilárd vivőanyagokra példaként említhetők az alábbiak: keményítő, laktóz, kalcium-szulfát-dihidrát, gipsz, szacharóz, talkum, zselatin, pektin, akácia, magnézium-sztearát és sztearinsav. A folyékony vivőanyagokra példaként említjük meg a szirupot, földimogyoró-olajat, olívaolajat, a nátrium-klorid-oldatot és a vizet. A vivőanyagok vagy hígítószeres tartalmazhatnak megfelelő leadást késleltető anyagot, így gliceril-monosztearátot vagy gliceril-disztearátot önmagukban vagy viasszal elegyítve. Amennyiben folyékony vivőanyagot alkalmazunk, úgy a termék készülhet szirup, elixír, emulzió, lágy zselatin kapszula, steril injekciós folyadék (így például oldat) vagy nem vizes vagy vizes folyékony szuszpenzió formájában.

A gyógyászati készítmények egy-egy dózisa a hatóanyagot legalább terápiásan hatásos mennyiségben tartalmazza, ahol hatóanyagként (I) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyászatiilag megfelelő sója, prekursorja, hatásos metabolitja vagy szolvátja van jelen; a hatóanyagot egy vagy több gyógyászati dózisegység formájában készítjük el. A meghatározott mennyiségű dózist adhatjuk emlősöknek, például olyan humán betegnek, akinek a pikornavírus 3C proteáz aktivitás gátlásával történő keze-

lésre van szüksége; a dózis bármely alkalmas módon beadható, így helyi kezeléssel, például krém vagy kenőcs formájában; orálisan; rektálisan, például kúpok alkalmazásával; parenterális injekció formájában; vagy folyamatosan intravaginális, intranazális, intrabronchiális, intraaurális vagy intraokuláris infúzió formájában.

A leírásban szereplő „terápiásan hatásos mennyiség” kifejezés a találmány szerinti hatóanyag olyan mennyiségét jelenti, ami az emlősnek beadva elegendő ahhoz, hogy enyhítse a beteg állapotát egy vagy több vírus 3C proteáz aktivitásának gátlása révén, ahol figyelembe jöhetnek a pikornavírus 3C proteázok, mint a humán rhinovírus, humán poliovírus, humán Coxsackievírus, az Encephalomyocarditis vírus, menigovírus és a hepatitisz-A vírus 3C proteázok. A találmány szerinti vegyületből a beadandó, terápiásan hatásos mennyiség több tényezőtől függ, így a választott vegyülettől, a betegség fajtájától és súlyosságától, továbbá a kezelt emlős adottságaitól; a hatásos dózist a kezelőorvos rutinszerűen állapítja meg.

Előállítás

Az (I) általános képletű előnyös vegyületek közül az alábbiakban számos példát mutatunk be. Az alábbi példákban bemutatott vegyületek szerkezetét egy vagy több módszerrel ellenőrizzük: mágneses protonrezonancia-spektroszkópiával, infravörös spektroszkópiával, elemanalízissel, tömegspektrometriával, vékonyrétegkromatográfiás módszerrel, olvadáspont vizsgálattal, valamint forráspont meghatározással.

A mágneses magrezonancia spektrum (^1H -NMR) vizsgálatához Bruker vagy Varian UNITY plus 300 típusú spektrométert alkalmaztunk, amely 300 megahertz (MHz) térerőben működik. A kémiai eltolódást rész/millióban (ppm, δ) adjuk meg, belső standardként tetrametil-szilánt alkalmazva. Másik lehetőségként az ^1H -NMR spektrumot a protonos oldószer jelekhez viszonyítjuk a következők szerint: $\text{CHCl}_3 = 7,26 \text{ ppm}$;

DMSO = 2,49 ppm; C₆H₅ = 7,15 ppm; a többszörös csúcsok jelölése a következők szerint történik: s, szinglett; d, dublett; dd, dublettek dublettje; t, triplett; q, kvartett; br, széles rezonancia; m, multiplett. A kapcsolási konstanst Hertz-ben adjuk meg. Az infravörös abszorpciós spektrum (IR) felvételéhez Perkin-Elmer 1600-as típusú FTIR spektrométert alkalmaztunk. Az elemanalízist Atlantic Microlab Inc., Norcross, GA szerint végeztük, az elméleti értékhez viszonyítva $\pm 0,4$ % eltéréssel kapjuk meg az eredményeket. A flash-kromatográfiás művelethez szilikagél 60 (Merck 9385) töltést használtunk. Az analitikai vékonyréteg-kromatográfiás (TLC) művelethez előre bevont Silica 60 F₂₅₄ (Merck 5719) lemezeket alkalmaztunk. Az olvadáspont meghatározáshoz Mel-Temp típusú berendezést használtunk, az adatokat korrekció nélkül adtuk meg.

Mindegyik reakciót gumidugóval lezárt lombikban végeztük argongáz védelme alatt (enyhe nyomásfelesleg), hacsak másként nincs feltüntetve. A kereskedelemből beszerzett reagenseket úgy ahogy kaptuk, használtuk fel.

Az egyszerűség kedvéért a leírásban számos rövidítést alkalmaztunk, így az oldószerek esetében az alábbi megjelölések szerepelnek: CH₃OH (metanol); DME (etilénglikol-dimetil-éter), DMF (N,N-dimetil-formamid), DMSO (dimetil-szulfoxid), Et₂O (diethyl-éter), EtOAc (etil-acetát), EtOH (etanol) és MTBE (terc-butyl-metil-éter). Némely szubsztituenst a következőképpen rövidítünk: Ac (acetyl), Me (methyl), Ph (phenyl), valamint Tr (trifenyli-methyl). A védőcsoportok rövidítése Cbz (benzyl-oxi-karbonil) valamint Boc (terc-butoxi-karbonil).

A reagensek esetében a következő rövidítések szerepelnek: BINAP (2,2'-bisz(difenyli-foszfino)-1,1'-binaftil), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én), DCC (dicyclohexyl-karbodiimid), DDQ (2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon), DIBALH (diisobutyl-alumínium-hidrid), DIEA (N,N-diisopropil-amin), DMAP (4-dimetil-amino-pyridin), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-ethyl-karbodiimid-hidroklorid), HATU (O-(7-

-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-hexafluor-foszfát), HOBt (1-hidroxi-benzotriazol-hidrát), IBX (1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-2(1H)-on), LiHMDS (lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid), Pd-C (10 %-os aktív szenes palládium), PyBOP (benzotriazol-1-il-oxi-trisz-pirrolidino-foszfónium-hexafluor-foszfát), TBAF (terc-butyl-ammónium-fluorid), TBSCl (terc-butyl-dimetil-szilil-klorid) és TFA (trifluor-ecetsav).

1. példa

4S-[(Naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (1) képletű vegyület

30 mg (0,13 mmól) 4S-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter (e vegyületet a 09/301,977 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés ismerteti, amit találmányunknál teljes egészében referenciaként tekintünk) 1 ml DMF-fel készült oldatához 0,07 ml (0,40 mmól) diizopropil-etil-amint, 22 mg (0,13 mmól) 2-naftoesavat és 49 mg (0,13 mmól) HATU-t adunk, majd az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. Az oldatot 5 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd 10 ml etil-acetáttal extraháljuk. Bepárlás után 34 mg nyers terméket kapunk. A terméket fordított fázisú kromatográfiás művelettel tisztítva ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 20 mg (1) képletű vegyülethez jutunk (hozam: 41 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,48 (s, 1H), 8,01-7,85 (m, 4H), 7,58-7,50 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,04 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,64-2,47 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 3H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz). TS (FAB): 381 (MH^+), 403 (MNa^+).

2. példa

4S-[(Naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3R-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (2) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (2) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 4S-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-3R-il)-pent-2-énsav-etil-észtert és 2-naftoesavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,18 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 8,46 (s, 1H), 8,05-7,83 (m, 4H), 7,58-7,45 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H, $J = 15,6, 4,3$ Hz), 6,37 (s, 1H), 6,02 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,5$ Hz), 5,18-5,08 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 381,1810 (MH^+ , számított: 381,1814), 403 (MNa^+).

3. példa

4S-[3-(3-Bróm-fenil)-akriloil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (3) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (3) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-bróm-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,47 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 5,98 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 435 (MH^+), 457 (MNa^+).

4. példa

N-[3-Etoxi-karbonil-1S-(2-oxo-pirrolidin-3R-il-metil)-allil]-tereftálsav-metil-észter előállítás; (4) képletű vegyület

Az 1. példában ismertetett módszer szerint eljárva állítjuk elő a (4) képletű vegyületet, kiindulási anyagként tereftálsav-metil-észtert alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,38 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 8,10 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,98 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,5$ Hz), 6,77 (s, 1H), 6,01 (dd, 1H, $J = 15,7, 1,4$ Hz), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,02-1,80 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 389,1709 (MH^+ , számított: 389,1713), 411 (MNa^+).

5. példa

4S-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (5) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (5) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3,4-dimetoxi-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,58 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,34 (s, 1H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,37 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 5,99 (1H, $J = 15,5$ Hz), 5,60 (s, 1H), 4,88-4,70 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,90 (s, 6H), 3,48-3,30 (m, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 2,10-1,55 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 417,2008 (MH^+ , számított: 417,2026), 439 (MNa^+).

6. példa

4S-[(5-Bróm-piridin-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (6) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (6) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-bróm-nikotinsavat alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,27 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 9,12 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,7$ Hz), 6,15 (s, 1H), 5,99 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,17-1,80 (m, 3H), 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). TS (ES): 410 (MH^+).

7. példa**4S-[(3-Hidroxi-kinoxalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter előállítás; (7) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (7) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-hidroxi-kinolin-2-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,80 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,50-7,30 (m, 4H), 6,90 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,50 (s, 1H), 6,01 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,60-2,47 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (ES): 399 (MH^+).

8. példa**4S-[(5-Etil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter előállítás; (8) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (8) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-etil-1H-indol-2-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,15 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,44 (s, 1H), 7,35-7,08 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,7$ Hz), 6,04 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,93 (s, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,73 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,68-2,42 (m, 2H), 2,14-1,81 (m, 3H), 1,33-1,24 (m, 6H). TS (FAB): 398(MH^+), 420 (MNa^+).

9. példa**4S-(3-benzo[1,3]Dioxol-5-il-akrilóil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter előállítás; (9) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (9) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3,4-metilén-dioxi-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,54 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 7,01 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,3$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,35 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 6,01-5,93 (m, 4H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,20 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 2H), 2,04-1,70 (m, 1H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 423,1545 (MH^+ , számított: 423,1532), 423 (MNa^+).

10. példa

4-[(1H-Benzoimidazol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (10) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (10) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 1H-benzoimidazol-2-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,60 (s, 1H), 7,60-7,30 (m, 5H), 6,90 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,7$ Hz), 6,13 (s, 1H), 6,05 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,10 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,50-1,70 (m, 5H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 371,1706 (MH^+ , számított: 371,1719), 393 (MNa^+).

11. példa

4S-[3-(4-Klór-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (11) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (11) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 4-klór-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,3$ Hz), 6,40 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 5,90 (dd, 1H, $J = 14,2, 1,4$ Hz), 5,88-5,48 (s, 1H), 5,69-5,60 (m, 1H), 4,10 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,35-3,27 (m, 2H), 2,58-2,37 (m, 2H), 1,99-1,65 (m, 3H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 391,1429 (MH^+ , számított: 329,1425), 413 (MNa^+).

12. példa**5-(2-Oxo-pirrolidin-3S-il)-4S-(3-p-tolil-akriloil-amino)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (12) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (12) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 4-metil-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,63 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 6,43 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,99 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,46-3,48 (m, 2H), 2,68-2,47 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-1,71 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 371,1967 (MH^+ , számított: 371,1971), 393 (MNa^+).

13. példa**4S-[(3-Acetil-2-fenil-tiazolidin-4-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (13) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (13) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-acetil-fenil-tiazolidin-4-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,07 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,80-7,27 (m, 5H), 7,10 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 6,48 (s, 1H), 6,20-6,05 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,20 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,70-3,30 (m, 5H), 2,80-1,90 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 460,1894 (MH^+ , számított: 460,1906).

14. példa**4S-[(5-Bróm-benzofurán-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (14) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (14) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-bróm-benzofurán-2-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,85 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,60 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,7$ Hz), 5,90 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 5,60 (s, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,10-1,60 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 449,0696 (MH^+ , számított: 449,0712), 471 (MNa^+).

15. példa

4S-[3-(4-Nitro-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav- -etil-észter előállítás; (15) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (15) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 4-nitro-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,29 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 8,22 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,88 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,3$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 5,98 (dd, 1H, $J = 14,2, 1,4$ Hz), 5,82 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,60-2,42 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 402,1649 (MH^+ , számított: 402,1665), 424 (MNa^+).

16. példa

4S-[3-(Metoxi-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav- -etil-észter előállítás; (16) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (16) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 4-metoxi-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,58 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,44 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,1$ Hz), 6,87 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,34 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 6,07 (s, 1H), 6,18 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 4,80-4,65 (m, 1H), 4,59 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,11 (s, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,58-2,24 (m, 2H), 2,08-1,68 (m, 3H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 387,1927 (MH^+ , számított: 387,1920), 409 (MNa^+).

17. példa**4S-[3-(3-Hidroxi-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter előállítás; (17) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (17) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-hidroxi-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,77 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,90 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,10 (s, 1H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,44 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 6,42 (s, 1H), 5,95 (dd, 1H, $J = 5,7, 1,1$ Hz), 4,76-4,64 (m, 1H), 4,13 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,58-2,37 (m, 1H), 2,10-1,64 (m, 3H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 373,1766 (MH^+ , számított: 373,1763), 395 (MNa^+).

18. példa**4S-[(6,7-Dimetoxi-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter előállítás; (18) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (18) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 6,7-dimetoxi-2-naftoesavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz), 7,90-7,70 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,2, 5,2$ Hz), 6,43 (s, 1H), 6,03 (dd, 1H, $J = 15,7, 1,4$ Hz), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,48-3,30 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 441,2012 (MH^+ , számított: 441,2026), 463 (MNa^+).

19. példa**4S-[(5,6-Dimetoxi-1-metil-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-
-2-énsav-etil-észter előállítás; (19) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (19) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5,6-dimetoxi-2-indolkarbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,99 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 7,03 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,76 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,03 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,4$ Hz), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,20-1,70 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 444,2147 (MH^+ , számított: 444,2135), 466 (MNa^+).

20. példa

4S-[(5-Bróm-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav előállítása; (20) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (20) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-bróm-2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,94 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,73 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,07 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,42 (s, 1H), 6,03 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,4$ Hz), 4,80-4,65 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,15-1,78 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 448,0858 (MH^+ , számított: 448,0872), 470 (MNa^+).

21. példa

4S-[(5-Bróm-1-metil-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítása; (21) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (21) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-bróm-1-metil-2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,69 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J = 8,8, 1,9$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,07 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$ Hz),

6,03 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,4$ Hz), 5,99 (s, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,04 (s, 3H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,65-2,40 (m, 2H), 2,20-1,70 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 462,1014 (MH^+ , számított: 462,1028), 484 (MNa^+).

22. példa

4S-[(3-Acetil-amino-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2- -énsav-etil-észter előállítás; (22) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (22) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-acetil-2-naftoesavat alkalmazunk.

1H -NMR ($CDCl_3$), δ : 11,20 (s, 1H), 9,30 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,99 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 6,04 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 438,2018 (MH^+ , számított: 438,2029), 460 (MNa^+).

23. példa

4S-[3-(3-Bróm-4-metil-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2- -énsav-etil-észter előállítás; (23) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (23) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-bróm-4-metil-fahéjsavat alkalmazunk.

1H -NMR ($CDCl_3$), δ : 7,81 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,35-7,20 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 6,15 (s, 1H), 5,95 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,60-2,35 (m, 5H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 449,1090 (MH^+ , számított: 449,1076), 471 (MNa^+).

24. példa

**4S-[3-(1S-Etoxi-karbonil-3-metil-butil)-ureido]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter előállítása; (24) képletű vegyület**

17 mg (0,074 mmól) 4S-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter (e vegyületet a 09/301,977 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés ismerteti, amely bejelentést találmányunknál teljes egészében referenciaként tekintjük) 1 ml DMF-fel készült oldatához 0,05 ml (0,15 mmól) etil-2-izocianáto-4-metil-valerátot adunk, majd az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. Az oldatot ezután 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, 20 ml etil-acetáttal extraháljuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Desztilláció után a maradékot fordított fázisú kromatográfiás művelettel tisztítva ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 15 mg (24) képletű vegyülethez jutunk (hozam: 50 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 6,86 (dd, 1H, $J = 16,0, 4,9$ Hz), 5,97 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,28-4,10 (m, 4H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,60-2,38 (m, 2H), 2,00-1,45 (m, 6H), 1,32-1,23 (m, 6H), 0,94 (d, 6H, $J = 0,9$ Hz).

HRMS (FAB): 408,2041(MH^+), számított: 408,2029.

25. példa

**6-Karbamoil-4S-[(naftalin-2-karbonil)-amino]-hex-2-énsav-etil-észter előállítása;
(25) képletű vegyület**

(a) Funkciós csoportot hordozó gyanta előállítása

2,40 g (1,58 mmól) Fmoc-Rink polisztirol gyantát [Dragovich és munkatársai, J. Med. Chem. 41, 2819 (1998)] DMF/piperidin 1:1 arányú oldatával (25 ml) kezelve az Fmoc csoportot eltávolítjuk. A szuszpenziót 15 percig rázatjuk, majd 3x10 ml DMF-fel, 3x10 ml MeOH-val, végül 3x10 ml CH_2Cl_2 -vel mossuk. A gyantát ezután 1,00 g (2,37 mmól, 1,5 ekvivalens) Fmoc-4-amino-hept-2-éndisav-1-etil-észter, 0,82 ml (4,74

mmól, 2 ekvivalens) DIEA és 0,90 g (2,37 mmól, 1 ekvivalens) HATU 25 ml DMF-fel készült oldatával kezeljük. Az így nyert elegyet 1 óra hosszat rázatjuk, majd 3x10 ml DMF-fel, 3x10 ml MeOH-val, végül 3x10 ml CH₂Cl₂-vel mossuk. Az FMOC csoportot 2 % DBU/DMF oldattal (25 ml) történő kezeléssel távolítjuk el, majd az elegyet 1 óra hosszat keverjük. A gyantát 3x10 ml CH₂Cl₂-vel mossuk. Az így nyert gyantát használjuk fel az alábbi vegyületek előállítására.

(b) (25) képletű vegyületté történő konverzió

100 mg (0,059 mmól) fentiek szerint előállított funkcionáliszt gyantát 5 ml DMF és 0,07 ml (0,35 mmól, 6 ekvivalens) DIEA oldatában szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz 34 mg (0,18 mmól, 3 ekvivalens) 2-naftoesavat és 68 mg (0,18 mmól, 3 ekvivalens) HATU-t adunk hozzá, majd az elegyet 2 óra hosszat rázatjuk. A gyantát ezután 3x10 ml CH₂Cl₂-vel mossuk, majd 10 ml TFA/CH₂Cl₂ 95:5 arányú oldatban szuszpendáljuk 1 óra hosszat erélyes keverés közben. A gyantát szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet betöményítjük. Az így nyert olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél) 13 mg (25) képletű vegyületet kapunk (hozam: 63 %).

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 8,41 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,62-7,53 (m, 3H), 6,97 (dd, 1H, J = 15,8, 5,0 Hz), 6,03 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,57-2,38 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, J = 7,0 Hz). TS (FAB): 355 (MH⁺), 377 (MNa⁺).

26. példa

4S-[(Benzo[b]tiofén-2-karbonil)-amino]-6-karbamoil-hex-2-énsav-etil-észter előállítása; (26) képletű vegyület

A 25a példában leírtak szerint előállított funkcionizált gyantát benzo[b]tiofén-2-karbonsavval kezeljük, a műveletet a 25b példában leírtak szerint végezzük, így (26) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,86 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H, $J = 15,8, 5,2$ Hz), 6,00 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,55-2,30 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). TS (FAB): 361 (MH^+), 383 (MNa^+).

27. példa

6-Karbamoil-4S-(4-dimetil-amino-benzil-amino)-hex-2-énsav-etil-észter előállítása; (27) képletű vegyület

A 25b példában leírtak szerint eljárva a 25a példa szerint előállított funkcionizált gyantát 4-dimetil-amino-benzoésavval reagáltatjuk, így (27) képletű vegyülethez jutunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,74 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,93 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,0$ Hz), 5,97 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,02 (s, 6H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz). TS (FAB): 386 (MH^+), 408 (MNa^+).

28. példa

6-Karbamoil-4S-[(kinoxalin-2-karboxil)-amino]-hex-2-énsav-etil-észter előállítása; (28) képletű vegyület

A 25. példában ismertetett módszer szerint eljárva állítjuk elő a (28) képletű vegyületet, kiindulási anyagként kinoxalin-2-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,62 (s, 1H), 8,38-8,13 (m, 3H), 7,95-7,82 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,7$ Hz), 6,03 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,95 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 357 (MH^+), 379 (MNa^+).

29. példa

6-Karbamoil-4S-(3-fenil-akrilóil-amino)-hex-2-énsav-etil-észter előállítása; (29)

képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (29) képletű vegyületet, kiindulási anyagként fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 7,72-7,58 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 3H), 6,92 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,7$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 6,02 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,80-4,65 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 331 (MH^+), 353 (MNa^+).

30. példa

4S-[3-(3-Bróm-fenil)-akrilóil-amino]-6-karbamoil-hex-2-énsav-etil-észter előállítása; (30) képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (30) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-bróm-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,80-7,20 (m, 5H), 6,82 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 5,91 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,14 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). TS (FAB): 409 (MH^+), 433 (MNa^+).

31. példa

6-Karbamoil-4S-[(kinolin-2-karbonil)-amino]-hex-2-énsav-etil-észter előállítása; (31) képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (31) képletű vegyületet, kiindulási anyagként kinolin-2-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 8,40-8,10 (m, 3H), 7,90-7,60 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,03 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 356 (MH^+), 378 (MNa^+).

32. példa

6-Karbamoil-4S-[(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]-triazol-4-karbonil)-amino]-hex-2- -énsav-etil-észter előállítás; (32) képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (32) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 7,38-7,20 (m, 5H), 6,90 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 5,85 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 6H). TS (FAB): 386(MH^+), 408 (MNa^+).

33. példa

4S-[(2-Benzil-5-terc-butil-2H-pirazol-3-karbonil)-amino]-6-karbamoil-hex-2- -énsav-etil-észter előállítás; (33) képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (33) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2-benzil-5-terc-butil-2H-pirazol-3-karbonsavat alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,90-7,40 (m, 7H), 6,90 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 5,95 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,83 (s, 6H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 441 (MH^+), 463 (MNa^+).

34. példa

4S-Benzil-amino-6-karbamoil-hex-2-énsv-etil-észter előállítás; (34) képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (34) képletű vegyületet, kiindulási anyagként benzooesavat alkalmazva.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,00-7,90 (m, 2H), 7,80-7,40 (m, 4H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,5$ Hz), 5,98 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,95 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,60-2,35 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz). TS (FAB): 305 (MH^+), 327 (MNa^+).

35. példa

6-Karbamoil-4S-(3,4-diklór-benzoil-amino)-hex-2-énsv-etil-észter előállítás; (35)

képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (35) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3,4-diklór-benzooesavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,18 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,03 (s, 1H), 7,75 (sd, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,5$ Hz), 5,98 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 5,80 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,15 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,60-2,35 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 373 (MH^+), 395 (MNa^+).

36. példa

Benzo-esav-2-[1S-2-karbamoil-etil)-3-etoxi-karbonil-allil-karbamoil]-benzil-

-észter előállítás; (36) képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (36) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2-benzoil-oxi-metil-benzo-esavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,18 (m, 2H), 7,65-7,30 (m, 7H), 7,15 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,5$ Hz), 6,18 (s, 1H), 6,03 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,72 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,57 (s, 1H), 5,56 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,95-4,78 (m, 1H), 4,21 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz),

2,50-2,25 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 439 (MH^+), 461 (MNa^+).

37. példa

6-Karbamoil-4S-(2-fenetil-benzoil-amino)-hex-2-énsv-etil-észter előállítása; (37)

képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (37) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2-fenetil-benzoésavat alkalmazunk.

1H -NMR ($CDCl_3$), δ : 7,42-7,10 (m, 9H), 6,85 (dd, 1H, $J = 15,5, 5,4$ Hz), 6,42 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 5,95 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,90 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,18-2,90 (m, 4H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 409 (MH^+), 431 (MNa^+).

38. példa

6-Karbamoil-4S-[(1H-indol-2-karbonil)-amino]-hex-2-énsav-etil-észter előállítása;

(38) képletű vegyület

A 25. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (38) képletű vegyületet, kiindulási anyagként indol-2-karbonsavat alkalmazunk.

1H -NMR ($CDCl_3$), δ : 9,24 (s, 1H), 7,85-7,10 (m, 6H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,5$ Hz), 6,03 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,68 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,21 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (ES): 344 (MH^+), 356 (MNa^+).

39. példa

4S-[(5-Fluor-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítása; (39) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (39) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-fluor-2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,83 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H, $J = 16,2, 5,4$ Hz), 6,77 (s, 1H), 6,03 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,19-1,82 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 388,1666 (MH^+ számított: 388,1673), 410 (MNa^+).

40. példa

4S-[(5-Klór-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítása; (40) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (40) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-klór-2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 10,22 (s, 1H), 8,99 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,54 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 7,09 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H, $J = 15,9$ Hz), 6,58 (s, 1H), 6,04 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). TS (FAB): 404,1392 (MH^+ számított: 404,1377), 426 (MNa^+).

41. képletű vegyület

4S-[(5-Metoxi-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítása; (41) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (41) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-metoxi-2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,15 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,07 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,04 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,86 (s, 1H), 4,73-

4,67 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,84 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,12-1,82 (m, 3H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 400,1882 (MH^+ számított: 400,1872), 442 (MNa^+).

42. példa

4S-[(7-nitro-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav- -etil-észter előállítása; (42) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (42) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 7-nitro-2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

1H -NMR ($CDCl_3$), δ : 10,55 (s, 1H), 9,09 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,94 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,7$ Hz), 6,22 (s, 1H), 6,05 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,14-1,86 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 415,1636 (MH^+ számított: 415,1618), 437 (MNa^+).

43. példa

4-[(5-Metil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav- -etil-észter előállítása; (43) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (43) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 5-metil-2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

1H -NMR ($CDCl_3$), δ : 9,36 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$ Hz), 6,07 (s, 1H), 6,04 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 384,1216 (MH^+ számított: 384,1923), 406 (MNa^+).

44. példa

**4S-[(6-Klór-2H-kromén-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter előállítás; (44) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (44) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 6-klór-2H-kromén-3-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,61 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H, $J = 15,6$, 5,6 Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 5,96 (d, 1H, $J = 15,6$, Hz), 5,88 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 2H), 2,04-1,76 (m, 3H), 1,27 (t, 3H). TS (FAB): 419,1361 (MH^+ számított: 419,1374), 441 (MNa^+).

45. példa

**4S-[(2-Metil-5-fenil-furán-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter előállítás; (45) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (45) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2-metil-5-fenil-furán-3-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,16 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H, $J = 15,6$, 5,3 Hz), 6,01 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 5,68 (s, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,42-3,34 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62-2,42 (m, 2H), 2,10-1,77 (m, 3H), 1,27 (t, 3H). TS (FAB): 411,1929 (MH^+ számított: 411,1920), 433 (MNa^+).

46. példa

**4S-[(6-Benzil-oxi-5-metoxi-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-
-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (46) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (46) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 6-benzil-oxi-5-metoxi-2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,19 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,45-6,87 (m, 9H), 6,02 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 5,90 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,16 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,89 (s, 3H), 3,49-3,36 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,11-1,80 (m, 3H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 506,2308 (MH^+ számított: 506,2291), 528 (MNa^+).

47. példa

4S-[(1H-Indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítása; (47) képletű vegyület

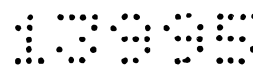
Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (47) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2-indol-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,38 (s, 1H), 8,83 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,15 (s, 1H), 7,12 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz), 6,96 (dd, 1H, $J = 16,0, 5,4$ Hz), 6,08 (s, 1H), 6,04 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,18-1,82 (m, 3H), 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 370,1760 (MH^+ számított: 370,1767), 392 (MNa^+).

48. példa

4S-[3-(3-Bróm-4-fluor-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítása; (48) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (48) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-bróm-4-fluor-fahéjsavat alkalmazunk.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,02 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,11 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,88 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$ Hz), 6,41 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,97 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 5,94 (s, 1H), 4,75-4,61 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,59-2,45 (m, 2H), 2,17-1,82 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). TS (FAB): 453,0812 (MH^+ számított: 453,0825), 475 (MNa^+).

49. példa

4S-[3-(6-Bróm-benzo[1,3]-dioxol-5-il)-akriloil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (49) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (49) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2-bróm-3,4-metilén-dioxi-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,91 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,05 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$ Hz), 6,29 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 6,03 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,98 (d, 1H, $J = 14,5$ Hz), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,16 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,49-3,36 (m, 2H), 2,56-2,43 (m, 2H), 2,17-1,82 (m, 3H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 479,0807 (MH^+ számított: 479,0818), 501 (MNa^+).

50. példa

5-(2-Oxo-pirrolidin-3S-il)-4S-[3-(2,4,6-trimetil-fenil-karbamoil)-akriloil-amino]-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (50) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (50) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2,4,6-trimetil-fenil-maleaminsavat használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 6,97-6,80 (m, 3H), 6,38-6,24 (m, 2H), 6,06-5,93 (m, 2H), 4,58-4,63 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,12-1,78 (m, 5H), 1,29 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 442,2329 (MH^+ számított: 442,2342).

51. példa**4S-[(6-Metil-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter előállítása; (51) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (51) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 6-metil-2-naftoesavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,42 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,7$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,63 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,4$ Hz), 6,97 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,01 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,99 (s, 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, $J = 1,7$ Hz). TS (FAB): 395,1964 (MH^+ számított: 395,1971), 417 (MNa^+).

52. példa**4S-[(6-Bróm-2H-kromén-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter előállítása; (52) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (52) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 6-bróm-2H-kromén-3-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,72 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,6$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 5,96 (dd, 1H, $J = 5,6, 1,4$ Hz), 5,02 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,59-2,40 (m, 2H), 2,04-1,76 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 463,0883 (MH^+ számított: 463,0869), 485 (MNa^+).

53. példa**4S-[(7-Bróm-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter előállítása; (53) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (53) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 7-bróm-2-naftoesavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,82 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,02 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,6$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 8,7, 1,9$ Hz), 6,96 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$ Hz), 6,06 (s, 1H), 6,03 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,70-2,40 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 459,0906 (MH^+ számított: 459,0919), 481 (MNa^+).

54. példa

4S-[(7-Hidroxi-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (54) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (54) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 7-hidroxi-2-naftoesavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,35 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 8,19 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,96 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,3$ Hz), 6,58 (s, 1H), 6,03 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,90-4,73 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,65-2,30 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 397,1777 (MH^+ számított: 397,1763), 419 (MNa^+).

55. példa

5-(2-Oxo-pirrolidin-3S-il)-4S-[3-(2-fenoxi-fenil)-ureido]-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (55) képletű vegyület

A 24. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (55) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2-fenoxi-fenil-izocianátot alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,22 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,67 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 2H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,94-6,78 (m, 4H), 5,97 (dd, 1H, $J = 15,7, 1,4$ Hz), 5,46 (s, 1H), 4,61-4,48 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,60-2,20 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), TS (FAB): 412,2434 (MH^+ számított: 412,2448), 434 (MNa^+).

56. példa

4S-(3-Naftalin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítása:

(56) képletű vegyület

A 24. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (56) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 1-naftil-izocianátot alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,05-7,97 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,59-7,40 (m, 4H), 6,88 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,1$ Hz), 5,98 (dd, 1H, $J = 15,7, 1,5$ Hz), 5,82 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 396,1912(MH^+ számított: 396,1923), 418 (MNa^+).

57. példa

4S-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítása; (57) képletű vegyület

A 24. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (57) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3,5-dimetoxi-fenil-izocianátot alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 6,89 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,0$ Hz), 6,64 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,0 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,5$ Hz), 5,86 (s, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,8 (s, 6H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,63-2,43 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 406,1964 (MH^+ számított: 406,1978), 428 (MNa^+).

58. példa**4S-[3-(3,5-Dimetil-fenil)-ureido]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter****előállítás (58) képletű vegyület**

A 24. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az (58) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3,5-dimetil-fenil-izocianátot alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 6,99 (s, 2H), 6,88 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,1$ Hz), 6,65 (s, 1H), 5,98 (dd, 1H, $J = 15,7, 1,4$ Hz), 5,89 (s, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,17 q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,63-2,42 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 374,2072 (MH^+ számított: 374,2080), 396(MNa^+).

59. példa**6-Karbamoil-4S-[3-(1-etoxi-karbonil-3-metil-butil)-ureido]-hex-2-énsav-etil-észter****előállítás (59) képletű vegyület**

100 mg (0,059 mmól) 25a példa szerint előállított funkcionáliszt gyantának 5 ml DMF-fel készült elegyéhez 33 mg (0,18 mmól, 3 ekvivalens) valeriánsav-etil-2-izocianáto-4-metil-észtert adunk, majd az elegyet 2 óra hosszat rázatjuk. A gyantát ezután 3x10 ml CH_2Cl_2 -vel mossuk, majd erélyes keverés közben 1 óra hosszat 10 ml TFA/ CH_2Cl_2 95:5 arányú oldattal szuszpendáljuk. A gyantát szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletet betöményítjük. Az így nyert olajat kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél) 16,1 mg (59) képletű vegyületet kapunk (hozam: 73 %).

$^1\text{H-MNMR}$ (CDCl_3), δ : 6,87 (dd, 1H, $J = 15,8, 4,8$ Hz), 5,94 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,54-4,38 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 4H), 2,40-1,40 (m, 7H), 1,28 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (d, 6H, $J = 6,3$ Hz). TS (FAB): 386 (MH^+), 408 (MNa^+).

60. példa

**4S-[2-(3-Metoxi-fenoxi)-acetil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-
-észter előállítás; (60) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (60) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-metoxi-fenoxi-ecetsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,30 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,87 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,7$ Hz), 6,60-6,52 (m, 3H), 5,90 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 5,70 (s, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,53 (ABq, 2H, $J = 15,0$ Hz), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,79 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,86-1,65 (m, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 391,1865 (MH^+ számított: 391,1869), 413 (MNa^+).

61. példa

**4S-[2-(3-Klór-fenoxi)-acetil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-
-észter előállítás; (61) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (61) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-klór-fenoxi-ecetsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,63 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,03-6,82 (m, 4H), 5,94 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,77 (s, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,52 (ABq, 2H, $J = 14,8$ Hz), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 2H), 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (ES): 371(MH^+).

62. példa

**4S-[2-(3,4-Diklór-fenoxi)-acetil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-
-észter előállítás; (62) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (62) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3,4-diklór-fenoxi-ecetsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,84 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,84 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,9$ Hz), 5,90 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 5,64 (s, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,51 (ABq, 2H, $J = 14,7$ Hz), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,10-1,69 (m, 3H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

TS (FAB): 429,0971 (MH^+ számított: 429,0984).

63. példa

4S-[2-(3-Klór-fenil)-acetil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (63) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (63) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-klór-fenil-ecetsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,44 (d, 1H, $J = 7,01$ Hz), 7,30-7,15 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 15,7, 5,4$ Hz), 6,00 (s, 1H), 5,84 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,5$ Hz), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,52 (s, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,00-1,70 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 379,1419 (MH^+ számított: 379,1425), 401 (MNa^+).

64. példa

4S-[3-(2,5-Dibróm-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (64) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (64) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2,5-dibróm-fahéjsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,15 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,71 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,93 (dd, 1H, $J = 15,6, 5,4$ Hz), 6,43 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 6,03 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 5,62 (s, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,22 (d,

1H, J = 7,1 Hz), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,05-1,58 (m, 4H), 1,30 (t, 3H, J = 7,1 Hz). TS (FAB): 515,0021 (MH⁺ számított: 515,0005).

65. példa

4S-[(6-Hidroxi-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav- -etil-észter előállítás; (65) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (65) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 6-hidroxi-2-naftoesavat alkalmazunk.

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 8,34 (s, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 15,7, 5,5 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,36-3,29 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,54-2,42 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,80-1,75 (, 1H), 1,27 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

TS (FAB): 397,1775(MH⁺ számított: 397,1763).

66. példa

4S-[(6-Bróm-7-metil-2H-kromén-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)- -pent-2-énsav-etil-észter előállítás; (66) képletű vegyület

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (66) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 6-bróm-7-metil-2H-kromén-3-karbonsavat alkalmazunk.

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 8,35 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H, J = 15,7, 5,5 Hz), 6,66 (s, 1H), 5,86 (dd, 1H, J = 15,7, 1,5 Hz), 4,89 (d, 2H, J = 1,3 Hz), 4,65-4,51 (m, 1H), 4,10 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,50-2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

TS (FAB): 477,1043(MH⁺ számított: 477,1025).

67. példa

**4S-[2H-Kromén-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-
-észter előállítás; (67) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (67) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 2H-kromén-3-karbonsavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,46 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,23-7,12 (m, 3H), 6,94-6,81 (m, 3H), 5,97 (dd, 1H, $J = 15,6, 1,4$ Hz), 5,62 (s, 1H), 5,03 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 4,64-4,53 (m, 1H), 4,17 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,58-2,40 (m, 2H), 2,03-1,75 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz). TS (FAB): 385,1774 (MH^+ számított: 385,1763).

68. példa

**4S-[(4-Bróm-6-metil-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter előállítás; (68) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (68) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 4-bróm-6-metil-2-naftoesavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, $J = 15,5, 4,3$ Hz), 6,08 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 5,91 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,21 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,49 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,17-1,84 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

TS (FAB): 473,1068 (MH^+ számított: 473,1076).

69. példa

**4S-[(3-Amino-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter előállítás; (69) képletű vegyület**

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a (69) képletű vegyületet, kiindulási anyagként 3-amino-2-naftoesavat alkalmazunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 9,31 (széles s, 1H), 9,08 (széles s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88-7,24 (m, 4H), 7,15 (széles s, 1H), 7,02 (dd, 1H, $J = 15,7, 5,4$ Hz), 6,12 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 5,86 (széles s, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,20 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,62-1,64 (m, 5H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). TS (FAB): 396,1913 (MH^+ számított: 396,1923).

A példákban szereplő találmány szerinti vegyületekkel végzett biokémiai és biológiai vizsgálatokat és ezek eredményeit az alábbiakban mutatjuk be.

Biokémiai és biológiai értékelés

A vizsgálati vegyületekből DMSO-val 50 mmól/l koncentrációjú törzsoldatokat, majd a törzsoldatokból DMSO-val hígítási sorozatokat készítünk. Rekombináns rhinovírus 3C proteázokat [lásd Birch és munkatársai: „Purification of recombinant human rhinovirus 14 3C protease expressed in *Escherichia coli*” *Protein Expr. Pur.* (Rekombináns humán rhinovírus 14 3C proteáz tisztítása) 6(5), 609-618 (1995)] különítünk el a 14, 16 és 2-es szerotípusokból az alábbi standard kromatográfiás módszerrel: (1) ioncserélést végzünk Q Sepharose-zal (Fast Flow, előállító: Pharmacia; (2) affinitás kromatográfiás műveletet végzünk (Affi-Gel Blue, Biorad); továbbá (3) méret szerinti szétválasztást végzünk Sephadex G-100-zal (Pharmacia). Mindegyik vizsgálati minta 2 % DMSO-t, 50 mmól/l Tris-t ($\text{pH} = 7,6$), 1 mmól/l EDTA-t, valamint a megadott koncentrációban egy vizsgálati vegyületet, mintegy 1 $\mu\text{mol/l}$ szubsztrátumot és 50-100 nmól/l proteázt tartalmaz. A k_{obs}/l értéket az enzim hozzáadása után végbemenő reakciók alapján számítjuk ki (és nem a szubsztrátum alapján). Az RVP aktivitás mérését a fluoreszcencia rezonancia energia transzfer vizsgálattal végezzük. Szubsztrátumként (N-terminális) DABCYL-(Gly-Arg-Ala-Val-Phe-Gln-Gly-Pro-Val-Gly)-EDANS-t használunk. A felszakítás előtt a peptidben az EDANS fluoreszcenciáját a közel elhelyezkedő

DABCYL csoport gátolja. Amikor a peptid felhasad, az gátlás csökken, az enzimaktivitást a fluoreszcencia intenzitásának növekedéseként mérjük. Az eredményeket standard, nem lineáris programmal (Enzfit) vizsgáljuk, az adatokat az alábbi táblázatban tüntetjük fel. A táblázatban szereplő adatok, hacsak másként nincs feltüntetve HRV 14-szerotípusú rhinovírus 3C proteázra vonatkoznak (szállító: Dr. Robert Rueckert, Molekuláris Virologiai Intézet, Wisconsin Egyetem Madison, Wisconsin; ahol ezen proteázok cDNS klónokból lettek előállítva. A táblázatban szereplő $k_{obs}/[I]$ értékek az enzimkísérletek görbéiből lettek kiszámítva.

Rhinovírus ellenes hatás vizsgálata H1-HeLa sejtenyészettel

A találmány szerinti vegyületeknek a HRV fertőzés ellen védelmet biztosító hatását az alábbi sejtvizsgálattal ellenőrizzük a Weislow és munkatársai által ismertett XTT színredukciós módszert alkalmazva [J. Natl. Cancer Inst. 81, 577-586 (1989)].

H1-HeLa sejteket HRV-14-gyel fertőzünk, ennek során 0,13 vírusrészecske/sejt arányban többszörös fertőzést vagy csak a tápközeggel történő álfertőzést végzünk. A fertőzött és a tápközeggel kezelt sejteket 8×10^5 sejt/ml koncentrációban szuszpendáljuk, majd a vizsgálandó vegyületek megfelelő koncentrációjával inkubáljuk. 2 nap eltelte után XTT/PMS-t adunk a vizsgálati lemezekre, majd a képződött formazán mennyiségét 450/650 nm-nél spektrofotometriásan meghatározzuk. Az EC_{50} értéket kiszámítjuk, ez az érték a vizsgált vegyület azon koncentrációját jelenti, ami a vizsgálati vegyülettel kezelt, vírussal fertőzött sejtekben a formazán képződést 50 %-ban növeli a vizsgálati vegyülettel nem, hanem csak tápközeggel kezelt álfertőzött sejtekhez viszonyítva. Kiszámítjuk az 50 %-os citotoxikus dózist (CC_{50}) is; ez az érték a vizsgált vegyületek azon koncentrációját jelenti, ami a vizsgálati vegyülettel kezelt, nem fertőzött sejteknél a formazán termelést 50 %-kal csökkenti a vizsgálati vegyülettől mentes, nem fertőzött, csak tápközeggel álfertőzött sejtekhez viszonyítva.

A vizsgálathoz használt humán rhinovírus (HRV) törzseket az American Type Culture Collectiontól (ATCC) szereztük be, kivéve a HRV 14-szerotípust (amit Dr. Rueckert Róberttől kaptunk, Institute for Molecular Virology, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, aki ezen törzset fertőző cDNS klónból nyerte). A HRV törzseket szaporítottuk és a vírusvizsgálatokat H1-HeLa sejtekben (ATCC) végeztük. A sejteket minimális esszenciális közegben (10 % borjúembrió szérumban tartalmú) végeztük (szállító: Life Technologies (Gaithersburg, MD)).

A találmány szerinti vegyületekkel nyert eredményeket a WIN 51711, WIN 52084 és WIN 54954 jelzésű kontroll vegyületek hatásával hasonlítottuk össze (ezen kontroll vegyületeket Sterling-Winthrop Pharmaceuticals-től szereztük be); összehasonlítást végeztünk ezen kívül Pirodavir-ral (szállító: Janssen Pharmaceuticals), és Pleconaril-lal [a vegyület előállítása Diana és munkatársai módszere szerint történik: J. Med. Chem. 38, 1355 (1995)]. A vizsgált vegyületekkel kapott vírusellenes adatokat az alábbi táblázat mutatja be. A „ND” megjelölés arra utal, hogy az adott vegyületnél a szóbanforgó meghatározást nem végeztük el.

(I) általános képletű vegyületek proteáz gátló és vírusellenes hatása			
a vegyületek száma	proteáz gátlás k_{obs}/I ($M^{-1}sec^{-1}$)	sejtvédelem EC_{50} (μM /1)	toxicitás CC_{50} (μM /1)
1	1090 (HRV-14) 110 (HRV-2)	0.15 1.35	>100
2	400	-	-
3	2560	1.4	>10
4	258	-	-
5	173	-	-
6	79	-	-
7	36	-	-
8	980	2.67	>10
9	1958	1.81	>10
10	55	-	-
11	750	-	-
12	990	2.77	>10
13	169	-	-
14	219	-	-
15	2021	1.53	>10
16	664	-	-
17	315	-	-
18	262	-	-
19	1230	1.36	>10
20	1369	4.39	>10
21	1317	3.07	17.78
22	581, 673	-	-
23	4080	1.29	>10
24	1050	4.6	>10
25	150	0.6 22 (HRV-1A) 35 (HRV-10)	>100

26	95	1.5 59 (HRV-1A) 12.4 (HRV-10)	>100
27	45	3.9	>100
28	64	14.1	>100
29	62	31.6	>100
30	345	3.2	>100
31	110	7.1	>100
32	83	1.8	>100
33	27	12.6	>100
34	10	>100	>100
35	35	>100	100
36	10	>100	>100
37	6	>100	>100
38	71	1.0	>100
39	615	-	-
40	1270	-	-
41	2190	2.36	>100
42	272	-	-
43	3458	2.14	>100
44	19700 (HRV-14) 800 (HRV-89) 2200 (HRV-16) 385 (HRV-2)	.16 (HRV-14) 5.1 (HRV-1A) 0.459 (HRV-10) .645 (HRV-2)	>100
45	4745	1.94	>100
46	1830	-	-
47	283	-	-
48	2857	0.625	>100
49	14400	2.512 (HRV-1A) 0.316 (HRV-10) 0.49 (HRV-14)	>100
50	225	-	-

51	5020	0.880	>100
52	25000 372 (HRV-2)	5.065 (HRV-1A) 0.546 (HRV-10) 0.175 (HRV-14)	65
53	31400 385 (HRV-2)	4.180 (HRV-1A) 0.546 (HRV-10) 0.184 (HRV-14) 0.422 (HRV-2)	56.2
54	220 35 (HRV-2)	-	-
55	200	-	-
56	117	>10	>10
57	388	>10	>10
58	185	-	-
59	400	19.6	>100
60	77	-	-
61	103	-	-
62	134	6.1	>10
63	7	-	-
64	6850		
65	570		
66	25000		
67	886	1.191	>100
68	2660	13.03	>100
69	142		
WIN 51711	-	0.78	>60
WIN 52084	-	0.07	>10
WIN 54954	-	2.13	>63
Pirodavisir	-	0.03	>10
Pleconaril	-	0.01	>10

A fenti példák a találmány előnyös megoldásait szemléltetik, azonban a szakember számára nyilvánvaló, hogy számos módosítás végezhető anélkül, hogy a találmány oltalmi körétől és a találmányi gondolattól eltérnénk. Így a leírást és példákat nem tekintjük a találmány oltalmi körének korlátozásaként; az oltalmi kört az alább következő igénypontok és ezek ekvivalensei határozzák meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A (II) általános képletű vegyületek vagy ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, amelyek képletében

R^{a1} jelentése cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R^{a1} jelentése szubsztituált pirrolidinilcsoporttól eltérő, ahol a fenti cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteraril-csoportok szubsztituátlanok vagy adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak;

R^c jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben

R^f és R^g jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1;

p értéke 0-tól 5-ig terjedő egész szám;

A_1 jelentése CH vagy N;

amennyiben p értéke 1., 2., 3., 4. vagy 5, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)$, $N(R^i)$, S, S(O), $S(O)_2$ vagy O; és amennyiben p értéke 0, úgy A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)(R^j)$, $N(R^i)(R^j)$, $S(R^i)$, $S(O)(R^i)$, $S(O)_2(R^i)$ vagy $O(R^i)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

mindegyik A_3 jelentése egymástól függetlenül $C(R^h)(R^i)$, $N(R^i)$, S, S(O), $S(O)_2$ vagy O; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

amennyiben p értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, úgy A_4 jelentése $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$ vagy O ; és amennyiben p értéke 0, úgy A_4 jelentése $N(R^k)(R^l)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ vagy $O(R^l)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszén-láncú alkilcsoport, mindegyik R^k jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy acilcsoport és mindegyik R^l jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy a fenti (a) általános képletű csoportban az A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 és $C=O$ tagokból kialakított gyűrűben legfeljebb két heteroatom lehet jelen egymást követően, és ahol a gyűrűben lévő szaggatott vonal egyes vegyértékkötést jelent, amennyiben A_2 jelenlévő és hidrogénatomot jelent, amennyiben A_2 távollévő;

R^d jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport ahol az alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak;

R^b jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva;

Z és Z^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)-R^n$, $-C(S)OR^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-C(=NR^n)R^o$, $-C(=NR^n)OR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^nNR^oR^p$ vagy $-C(S)NR^nNR^oR^p$, ahol R^n , R^o , R^p és R^q jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- acil- vagy tioacilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol R^n , R^o , R^p és R^q közül bármelyik



kettő azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet; vagy

Z és R^d azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és R^d jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat; vagy Z és Z^1 azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat.

2. Az 1. igénypont szerinti (II-a) általános képletű vegyületek, ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a (II-a) általános képletben R^{a1} jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos és R^c jelentése (d) vagy (e) képletű csoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ennek prekursorja, gyógyászatilag megfelelő sója, gyógyászatilag hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátja, ahol a képlet R^{a1} jelentése 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroaril csoport, ahol ezen 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható 1-4 szénatomos alkil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, aril-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-, alkilén-dioxi-, aril-oxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, heteroaril-oxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, hidroxi-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino-, (1-4

szénatomos alkil-karbonil-, merkapto-, alkil-tio- vagy aril-tio-csoport, ahol ezek közül az 1-4 szénatomos alkil- és a 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal (az alkilcsoport, mint szubsztituálandó csoport kivételével), halogénatommal, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoporttal, és ahol a fentiekben felsorolt heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenset hordozhatnak, ahol a szubsztituensek választhatók alkil-, halogén-alkil-, alkilén-dioxo-, nitro-, amino-, hidroxamino-, alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, aril-oxi-, merkapto-, alkil-tio- vagy aril-tio-csoportok közül.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ennek prekursorja, gyógyászatilag megfelelő sója, gyógyászatilag hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátja, ahol a képletben R^{a1} jelentése pirazolil-, indolil-, kromenil-, benzofuril-, benztienil-, benzimidazolil-, triazolil-, kinolil-, tiazolidinil-, kinoxalinil-, fenil- vagy naftilcsoport, ahol a pirazolil-, indolil-, kromenil-, benzofuril-, benztienil-, benzimidazolil-, triazolil-, kinolil-, tiazolidinil-, kinoxalinil-, fenil- vagy naftilcsoport adott esetben egy vagy több csoporttal szubsztituálva lehet, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható 1-4 szénatomos alkil-, aril-(1-4 szénatomos alkil)-, arilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-, metilén-dioxi-, aril-oxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1-4 szénatomos alkil)-karbonil-amino- vagy (1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoportok közül, ahol a fentiekben szereplő 1-4 szénatomos alkilcsoportok adott esetben egy vagy több halogénatommal, 1-4 szénatomos

alkoxi- vagy 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoporttal lehetnek szubsztituálva, és ahol az arilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható alkil-, halogén-alkil-, alkilén-dioxi-, nitro-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-csoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, halogén-alkoxi- vagy aril-oxi-csoport közül.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ennek prekursorja, gyógyászati lag megfelelő sója, gyógyászati lag hatásos metabolitja vagy gyógyászati lag megfelelő szolvátja, ahol a vegyületek képletében R^{a1} jelentése pirazolil-, indolil-, N-metil-indolil-, kromenil-, benzofuril-, benzotienil-, benzimidazolil-, N-metil-benzimidazolil-, triazolil-, kinolil-, tiazolidinil-, kinoxalinil-, fenil- vagy naftilcsoport, ahol ezen pirazolil-, indolil-, kromenil-, benzofuril-, benzotienil-, benzimidazolil-, triazolil-, kinolil-, tiazolidinil-, kinoxalinil-, fenil- vagy naftilcsoportok adott esetben egy vagy több csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható metil-, etil-, benzil-, fenetil-, fenil-, naftilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, amino-, metil-amino-, dimetil-amino-, metoxi-, benzil-oxi-, metilén-dioxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, metoxi-karbonil-, metil-karbonil-amino-, benzoil-oxi-metilén- (fenil-karbonil-oxi-metil)- vagy metil-karbonil-csoport közül.

6. (III) általános képletű vegyületek és ezek prekursorjai, gyógyászati lag megfelelő sói, gyógyászati lag hatásos metabolitjai vagy gyógyászati lag megfelelő szolvátjai, ahol a (III) általános képletben

R^{a2} jelentése alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen alkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva; továbbá

R^c jelentése (a) általános képletű csoport, ahol a képletben

R^f és R^g jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1;

p értéke 0-5-ig terjedő egész szám;

A_1 jelentése CH vagy N;

amennyiben p értéke 1., 2., 3., 4. vagy 5, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; és amennyiben p értéke 0, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)(R^j)$, $N(R^i)(R^j)$, $S(R^i)$, $S(O)(R^i)$, $S(O)_2(R^i)$ vagy $O(R^i)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

mindegyik A_3 jelentése egymástól függetlenül $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

amennyiben p értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, úgy A_4 jelentése $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$ vagy O; és amennyiben p értéke 0, úgy A_4 jelentése $N(R^k)(R^l)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ vagy $O(R^l)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, mindegyik R^k jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy acilcsoport és mindegyik R^l jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy a fenti (a) általános képletű csoportban az A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 és $C=O$ tagokból kialakított gyűrűben legfeljebb két heteroatom lehet jelen egymást követően, és ahol a gyűrűben lévő szaggatott vonal egyes vegyértékkötést jelent, amennyiben A_2 jelenlévő és hidrogénatomot jelent, amennyiben A_2 távollévő;

R^d jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport ahol az alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak;

R^b jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva;

Z és Z^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hódózhatnak, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)-R^n$, $-C(S)OR^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-C(=NR^n)R^o$, $-C(=NR^n)OR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^nNR^oR^p$ vagy $-C(S)NR^nNR^oR^p$, ahol R^n , R^o , R^p és R^q jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol R^n , R^o , R^p és R^q közül bármelyik kettő azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet; vagy

Z és R^d azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és R^d jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat; vagy Z és Z^1 azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat.

7. A 6. igénypont szerinti (III-a) általános képletű vegyületek, ezek prekursorjai, gyógyászatiilag megfelelő sói, gyógyászatiilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatiilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben

R^{a2} és R^c jelentése a 6. igénypontban megadottal azonos.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti vegyület, ennek prekurzorja, gyógyászatilag megfelelő sója, gyógyászatilag hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátja, ahol a képletben R^{2a} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen 1-4 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- és heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal szubsztituálva lehetnek.

9. A 6. vagy 7. igénypont szerinti vegyület, e vegyület prekurzorja, gyógyászati-lag megfelelő sója, gyógyászatilag hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátja, ahol a képletben R^{2a} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy naftilcsoport, ahol ezen 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben egy vagy több csoporttal lehet szubsztituálva, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható halogén-atom, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport közül és ahol a fenil- vagy naftilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, metilén-dioxi- és fenoxicssoport közül.

10. A 6. vagy 7. igénypont szerinti vegyület, ennek prekurzorja, gyógyászatilag megfelelő sója, gyógyászatilag hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátja, ahol a képletben

R^{a2} jelentése naftil-, fenoxi-fenil-, 3,5-dimetoxi-fenil-, 3,5-dimetil-fenil- vagy etoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos elágazó láncú alkilcsoport.

11. (IV) általános képletű vegyületek vagy ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben

R^{a3} jelentése aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoport, ahol ezen aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva; továbbá

R^c jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben

R^f és R^g jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1;

p értéke 0-5-ig terjedő egész szám;

A_1 jelentése CH vagy N;

amennyiben p értéke 1., 2., 3., 4. vagy 5, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)$, $N(R^i)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; és amennyiben p értéke 0, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)(R^j)$, $N(R^i)(R^j)$, $S(R^i)$, $S(O)(R^i)$, $S(O)_2(R^i)$ vagy $O(R^i)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

mindegyik A_3 jelentése egymástól függetlenül $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

amennyiben p értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, úgy A_4 jelentése $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$ vagy O; és amennyiben p értéke 0, úgy A_4 jelentése $N(R^k)(R^l)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ vagy $O(R^l)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, mindegyik R^k jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy acilcsoport és mindegyik R^l jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy a fenti (a) általános képletű csoportban az A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 és $C=O$ tagokból álló gyűrűben legfeljebb két heteroatom lehet jelen egymást követően, és ahol a gyűrűben lévő szaggatott vonal egyes vegyértékkötést jelent, amennyiben A_2 jelenlévő és hidrogénatomot jelent, amennyiben A_2 távollévő;

R^d jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio- csoport ahol az alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak;

R^b jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva;

R^e jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio- csoport, ahol ezen alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva;

Z és Z^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)-R^n$, $-C(S)OR^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-C(=NR^n)R^o$, $-C(=NR^n)OR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^nNR^oR^p$ vagy $-C(S)NR^nNR^oR^p$, ahol R^n , R^o , R^p és R^q jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol R^n , R^o , R^p és R^q közül bármelyik kettő azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet; vagy

Z és R^d azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és R^d jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat; vagy Z és Z^1 azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat.

12. A 11. igénypont szerinti (IV-a) általános képletű vegyületek, ezek prekurzorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a (IV-a) általános képletben R^{a3} és R^c jelentése a 11. igénypontban megadottal azonos.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti vegyületek, ezek prekurzorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben R^{a3} jelentése aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoport, ahol ezen aril-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy aril-amino-karbonil-csoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül választhatók 1-4 szénatomos alkil-, arilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, amino-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, 1-4 szénatomos alkoxi-, alkilén-dioxi- és aril-oxi-csoport közül, ahol a fentiekben szereplő 1-4 szénatomos alkil- vagy arilcsoportok adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak 1-4 szénatomos alkilcsoport - kivéve az alkilcsoport vonatkozásában -, halogénatom, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, alkilén-dioxi-csoport közül választva.

14. A 11. vagy 12. igénypont szerinti vegyületek, ezek prekurzorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő

szolvátjai, ahol a képletben R^{a3} jelentése fenil- vagy fenil-amino-karbonil-csoport, ahol a fenilcsoport vagy a fenil-amino-karbonil-csoportban lévő fenilcsoport adott esetben egy vagy több csoporttal lehet szubsztituálva, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, 1-4 szénatomos alkoxi- és alkilén-dioxi-csoport közül.

15. A 11. vagy 12. igénypont szerinti vegyületek, ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben R^{a3} jelentése fenil- vagy fenil-amino-karbonil-csoport, ahol a fenil- vagy a fenil-amino-karbonil-csoportban lévő fenilcsoport adott esetben egy vagy több csoporttal lehet szubsztituálva, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható metilcsoport, halogénatom, hidroxil-, nitro-, metoxi- és alkilén-dioxi-csoport közül.

16. Az (V) általános képletű vegyületek vagy ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metanbolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben

R^{a4} jelentése aril-oxi-, heteroaril-oxi-, alkil-oxi-, cikloalkil-oxi-, heterocikloalkil-oxi-, aril-, cikloalkil- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen aril-oxi-, heteroaril-oxi-, alkil-oxi-, cikloalkil-oxi-, heterocikloalkil-oxi-, aril-, cikloalkil- vagy heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva; továbbá

R^c jelentése (a) általános képletű csoport, ahol a képletben

R^f és R^g jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1;

p értéke 0-5-ig terjedő egész szám;

A_1 jelentése CH vagy N;

amennyiben p értéke 1., 2., 3., 4. vagy 5, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S , $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O ; és amennyiben p értéke 0, úgy

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)(R^j)$, $N(R^i)(R^j)$, $S(R^i)$, $S(O)(R^i)$, $S(O)_2(R^i)$ vagy $O(R^i)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

mindegyik A_3 jelentése egymástól függetlenül $C(R^h)(R^i)$, $N(R^j)$, S , $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O ; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

amennyiben p értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, úgy A_4 jelentése $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$ vagy O ; és amennyiben p értéke 0, úgy A_4 jelentése $N(R^k)(R^l)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ vagy $O(R^l)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, mindegyik R^k jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy acilcsoport és mindegyik R^l jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy a fenti (a) általános képletű csoportban az A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 és $C=O$ tagok által képzett gyűrűben legfeljebb két heteroatom lehet jelen egymást követően, ahol a gyűrűben lévő szaggatott vonal egyes vegyértékkötést jelent, amennyiben A_2 jelenlévő és hidrogénatomot jelent, amennyiben A_2 távollévó;

R^d jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport ahol az alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hordozhatnak;

R^b jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehet szubsztituálva;

R^e jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil- vagy alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, ahol ezen alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva;

Z és Z^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroaril-csoportok adott esetben egy vagy több megfelelő szubsztituenst hódózhatnak, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)-R^n$, $-C(S)OR^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-C(=NR^n)R^o$, $-C(=NR^n)OR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, $-SO_2R^n$, $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^nNR^oR^p$ vagy $-C(S)NR^nNR^oR^p$, ahol R^n , R^o , R^p és R^q jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- acil- vagy tioacilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva, ahol R^n , R^o , R^p és R^q közül bármelyik kettő azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, heterocikloalkil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva lehet; vagy

Z és R^d azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és R^d jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat; vagy Z és Z^1 azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és Z^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, kivéve a cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoportokat.

17. A 16. igénypont szerinti vegyületek, ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben R^{a4} jelentése aril-oxi-, heteroaril-oxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, heterocikloalkil-oxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heteroaril- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol ezen aril-oxi-, heteroaril-

oxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, heterocikloalkil-oxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heteroaril- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport adott esetben egy vagy több csoporttal lehet szubsztituálva, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható 1-4 szénatomos alkil-, aril-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, heteroarilcsoport, halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, alkilén-dioxi-, aril-oxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, heteroaril-oxi- és (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport közül, ahol ezen 1-4 szénatomos alkil-, aril-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, valamint heteroaril-csoportok adott esetben maguk is szubsztituálva lehetnek, ahol szubsztituensként választható egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoport (kivéve az alkilcsoportok vonatkozásában), halogénatom, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-, alkilén-dioxi-, aril- vagy heteroarilcsoport közül, ahol ezen aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható alkil-, halogén-alkil-, alkilén-dioxi-, nitro-, amino-, hidroxamino-, alkil-ami-no-, dialkil-amino-csoport, halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, aril-oxi-, merkaptó-, alkil-tio- vagy aril-tio-csoport közül.

18. A 16. igénypont szerinti vegyületek, ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben R^{a4} jelentése fenoxi- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, ahol a fenoxicssoportban lévő fenilcsoport adott esetben egy vagy több csoporttal lehet szubsztituálva, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható halogénatom és 1-4 szénatomos alkoxicssoport közül.

19. Az 1., 6., 11. vagy 16. igénypont szerinti vegyületek, ezek prekursorjai, gyógyászatilag megfelelő sói, gyógyászatilag hatásos metabolitjai vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjai, ahol a képletben

A_1 jelentése CH vagy N;

A_2 jelentése $C(R^h)(R^i)$, $N(R^i)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

mindegyik A_3 jelentése egymástól függetlenül $C(R^h)(R^i)$, $N(R^i)$, S, $S(O)$, $S(O)_2$ vagy O; ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

amennyiben p értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5, úgy A_4 jelentése $N(R^k)$, $C(R^h)(R^i)$ vagy O; és amennyiben p értéke 0, úgy A_4 jelentése $N(R^k)(R^l)$, $C(R^h)(R^i)(R^j)$ vagy $O(R^l)$, ahol mindegyik R^h , R^i és R^j jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, mindegyik R^k jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy acilcsoport és mindegyik R^l jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport;

azzal a feltétellel, hogy az A_1 , $(A_2)_m$, $(A_3)_p$, A_4 és C=O tagok által képzett gyűrűben legfeljebb két heteroatom lehet jelen egymást követően, ahol a gyűrűben lévő szaggatott vonal egyes vegyértékkötést jelent, amennyiben A_2 jelenlévő és hidrogénatomot jelent, amennyiben A_2 távollévő;

Z és Z^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, adott esetben szubsztituált alkil-, cikloalkil- heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, $-C(O)R^n$, $-CO_2R^n$, $-CN$, $-C(O)NR^nR^o$, $-C(O)NR^nOR^o$, $-C(S)-R^n$, $-C(S)NR^nR^o$, $-NO_2$, $-SOR^o$, SO_2R^n , $-SO_2NR^nR^o$, $-SO_2(NR^n)(OR^o)$, $-SONR^n$, $-SO_3R^n$, $-PO(OR^n)_2$, $-PO(OR^n)(OR^o)$, $-PO(NR^nR^o)(OR^p)$, $-PO(NR^nR^o)(NR^pR^q)$, $-C(O)NR^nNR^oR^p$ vagy $-C(S)NR^nNR^oR^p$, ahol mindezen R^n , R^o , R^p és R^q jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil-, acil- vagy tioacilcsoport, ahol ezen alkil-, cikloalkil-, aril-, heterocikloalkil- acil- vagy tioacilcsoportok adott esetben egy vagy több megfelelő csoporttal lehetnek szubsztituálva, vagy R^n , R^o , R^p és R^q kö-

zül bármelyik kettő azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, adott esetben szubsztituát heterocikloalkil-csoportot képeznek, azzal a feltétellel, hogy

Z és Z¹ jelentése nem lehet egyaránt hidrogénatom; vagy

Z és R^d azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és R^d jelentése a fentiekben megadottal azonos, azzal a megkötéssel, hogy jelentésük cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoporttól eltérő; vagy

Z és Z¹ azon atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoportot képeznek, ahol Z és Z¹ jelentése a fentiekben megadottal azonos, azzal a megkötéssel, hogy jelentésük cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport képzésére alkalmatlan csoporttól eltérő.

20. Az 1., 6., 11. vagy 16. igénypont szerinti vegyületek, amelyek pikornavírus-ellenes hatása EC₅₀ értékekkel kifejezve 100 µmól/l vagy ennél kevesebb H1-HeLa sejtenyészetben vizsgálva.

21. Gyógyászati készítmények, amelyek gyógyászatilag hatásos mennyiségben legalább egy 1., 6., 11. vagy 16. igénypont szerinti vegyületet, ennek prekursorját, gyógyászatilag megfelelő sóját, gyógyászatilag hatásos metabolitját vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátját, valamint

gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hígítószert, hordozóanyagot vagy segédanyagot tartalmaznak.

22. Eljárás pikornavírus proteáz aktivitás által közvetített betegségek kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy az emlősnek, akinek erre szüksége van, gyógyászatilag hatásos mennyiségben legalább egy, az 1., 6., 11. vagy 16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, ennek prekursorját, gyógyászatilag megfelelő sóját,

gyógyászatilag hatásos metabolitját vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátját adjuk.

23. Eljárás a pikornavírus 3C proteáz aktivitásának gátlására, azzal jellemezve, hogy a pikornavírus 3C proteázt hatásos mennyiségben legalább egy, az 1., 6., 11. vagy 16. igénypontok bármelyike szerinti vegyülettel, ennek prekursorjával, gyógyászatilag megfelelő sójával, gyógyászatilag hatásos metabolitjával vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátjával hozzuk érintkezésbe.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, ahol pikornavírus 3C proteázként rhinovírus proteáz szerepel.

25. Az alábbiak közül választott vegyület vagy ennek prekursorja, gyógyászatilag megfelelő sója, gyógyászatilag hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag megfelelő szolvátja:

4S-[(naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3R-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[3-(3-bróm-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

N-[3-etoxi-karbonil-1S-(2-oxo-pirrolidin-3R-il-metil)-allil]-tereftálsav-metil-észter,

4S-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(5-bróm-piridin-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(3-hidroxi-kinoxalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(5-etil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-akrilóil-amino)-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4-[(1H-benzoimidazol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[3-(4-klór-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-
-észter,

5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-4S-(3-p-tolil-akrilóil-amino)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(3-acetil-2-fenil-tiazolidin-4-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
énsav-etil-észter,

4S-[(5-bróm-benzofurán-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter,

4S-[3-(4-nitro-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[3-(metoxi-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[3-(3-hidroxi-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[(6,7-dimetoxi-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3R-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter,

4S-[(5,6-dimetoxi-1-metil-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-
-2-énsav-etil-észter,

4S-[(5-bróm-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-

-etil-észter,

4S-[(5-bróm-1-metil-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-

-énsav-etil-észter,

4S-[(3-acetil-amino-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-

-énsav-etil-észter,

4S-[3-(3-bróm-4-metil-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-

-énsav-etil-észter,

4S-[3-(1S-etoxi-karbonil-3-metil-butil)-ureido]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-

-énsav-etil-észter,

6-karbamoil-4S-[(naftalin-2-karbonil)-amino]-hex-2-énsav-etil-észter,

4S-[(benzo[b]tiofén-2-karbonil)-amino]-6-karbamoil-hex-2-énsav-etil-észter,

6-karbamoil-4S-(4-dimetil-amino-benzil-amino)-hex-2-énsav-etil-észter,

6-karbamoil-4S-[(kinoxalin-2-karboxil)-amino]-hex-2-énsav-etil-észter,

6-karbamoil-4S-(3-fenil-akrilóil-amino)-hex-2-énsav-etil-észter,

4S-[3-(3-bróm-fenil)-akrilóil-amino]-6-karbamoil-hex-2-énsav-etil-észter,

6-karbamoil-4S-[(kinolin-2-karbonil)-amino]-hex-2-énsav-etil-észter,

6-karbamoil-4S-[(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]-triazol-4-karbonil)-amino]-hex-2-

-énsav-etil-észter,

4S-[(2-benzil-5-terc-butil-2H-pirazol-3-karbonil)-amino]-6-karbamoil-hex-2-

-énsav-etil-észter,

4S-benzil-amino-6-karbamoil-hex-2-énsav-etil-észter,

6-karbamoil-4S-(3,4-diklór-benzoil-amino)-hex-2-énsav-etil-észter,

benzoésav-2-[1S-2-karbamoil-etil]-3-etoxi-karbonil-allil-karbamoil]-benzil-

-észter,

6-karbamoil-4S-(2-fenetil-benzoil-amino)-hex-2-énsav-etil-észter,

6-karbamoil-4S-[(1H-indol-2-karbonil)-amino]-hex-2-énsav-etil-észter,

4S-[(5-fluor-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(5-klór-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(5-metoxi-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(7-nitro-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4-[(5-metil-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(6-klór-2H-kromén-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(2-metil-5-fenil-furán-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(6-benzil-oxi-5-metoxi-1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(1H-indol-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(3-bróm-4-fluor-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[3-(6-bróm-benzo[1,3]-dioxol-5-il)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-4S-[3-(2,4,6-trimetil-fenil-karbamoil)-akriloil-amino]-
-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[(6-metil-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[(6-bróm-2H-kromén-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter,

4S-[(7-bróm-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[(7-hidroxi-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-4S-[3-(2-fenoxi-fenil)-ureido]-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-(3-naftalin-1-il)-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-ureido]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-etil-
-észter,

4S-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureido]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

6-karbamoil-4S-[3-(1-etoxi-karbonil-3-metil-butil)-ureido]-hex-2-énsav-etil-
-észter,

4S-[2-(3-metoxi-fenoxi)-acetyl-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[2-(3-klór-fenoxi)-acetyl-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[2-(3,4-diklór-fenoxi)-acetyl-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[2-(3-klór-fenil)-acetil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[3-(2,5-dibróm-fenil)-akrilóil-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[(6-hidroxi-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

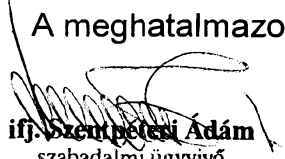
4S-[(6-bróm-7-metil-2H-kromén-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-
-pent-2-énsav-etil-észter,

4S-[2H-kromén-3-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter,

4S-[(4-bróm-6-metil-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-
-énsav-etil-észter,

4S-[(3-amino-naftalin-2-karbonil)-amino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent-2-énsav-
-etil-észter.

A meghatalmazott:


ifj. Szentpéteri Adám

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda

tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

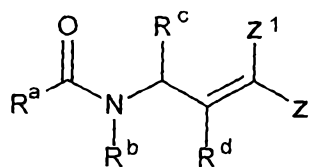
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

20 oldal rajzzal

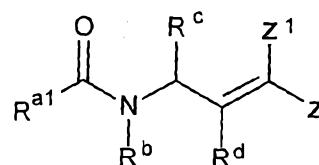
2003. 06. 11.

PK

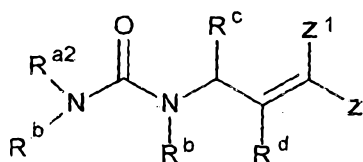
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



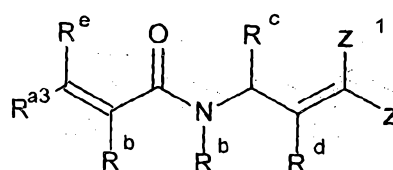
(I)



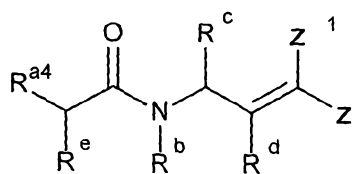
(II)



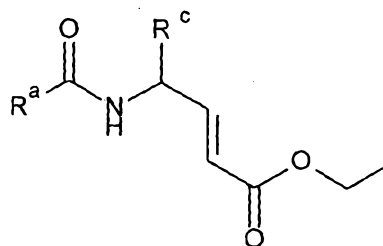
(III)



(IV)

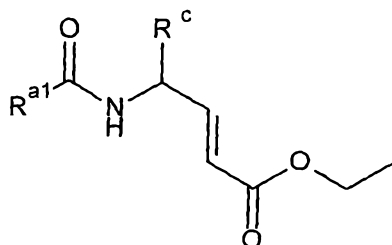


(V)

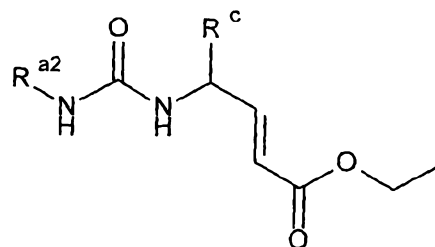


(I-a)

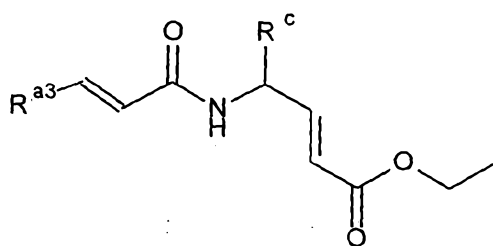
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



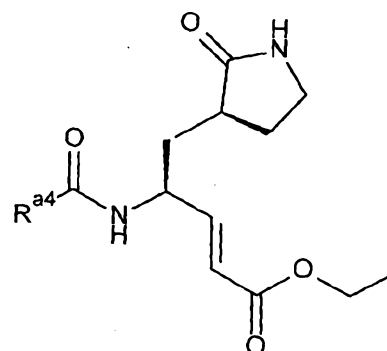
(II-a)



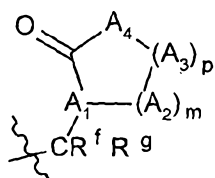
(III-a)



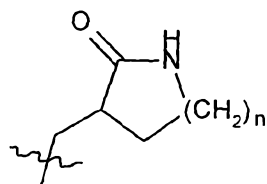
(IV-a)



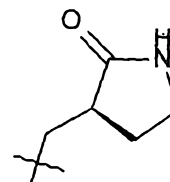
(V-a)



(a)

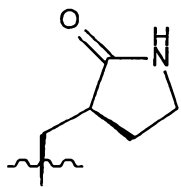


(b)

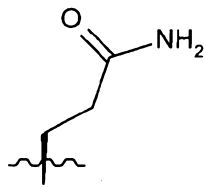


(c)

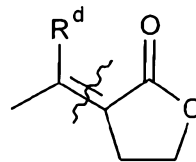
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



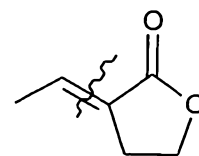
(d)



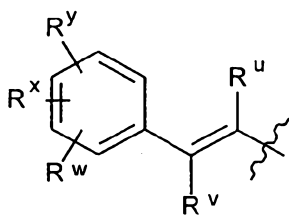
(e)



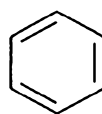
(f)



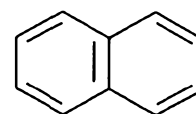
(g)



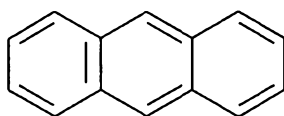
(h)



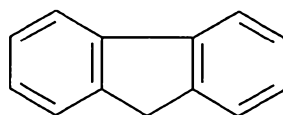
(A-1)



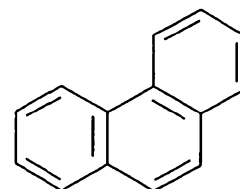
(A-2)



(A-3)



(A-4)



(A-5)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(C-1)



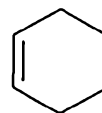
(C-2)



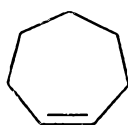
(C-3)



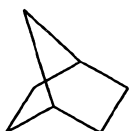
(C-4)



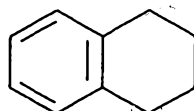
(C-5)



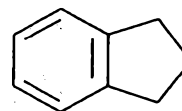
(C-6)



(C-7)



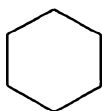
(C-8)



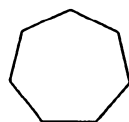
(C-9)



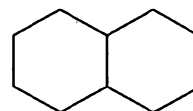
(C-10)



(C-11)



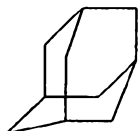
(C-12)



(C-13)



(C-14)



(C-15)



(H-1)

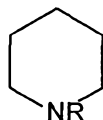


(H-2)

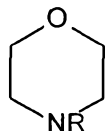
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



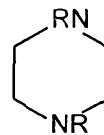
(H-3)



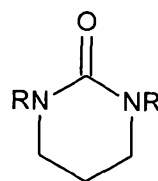
(H-4)



(H-5)



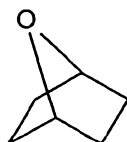
(H-6)



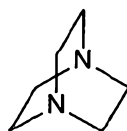
(H-7)



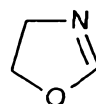
(H-8)



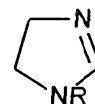
(H-9)



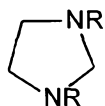
(H-10)



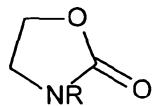
(H-11)



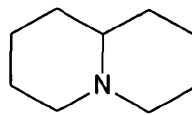
(H-12)



(H-13)



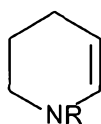
(H-14)



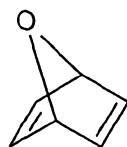
(H-15)



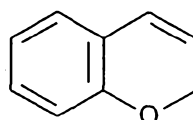
(H-16)



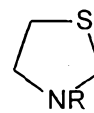
(H-17)



(H-18)

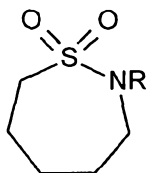


(H-19)



(H-20)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



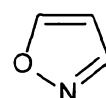
(H-21)



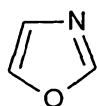
(H-22)



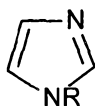
(H-23)



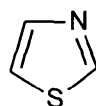
(H-24)



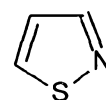
(H-25)



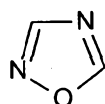
(H-26)



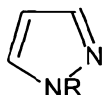
(H-27)



(H-28)



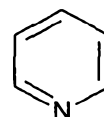
(H-29)



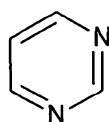
(H-30)



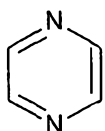
(H-31)



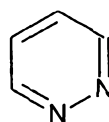
(H-32)



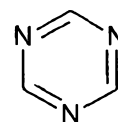
(H-33)



(H-34)

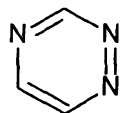


(H-35)

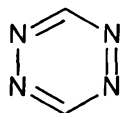


(H-36)

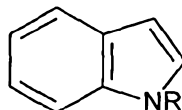
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



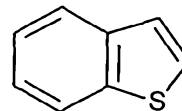
(H-37)



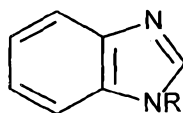
(H-38)



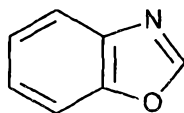
(H-39)



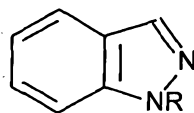
(H-40)



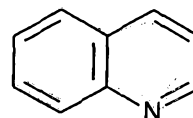
(H-41)



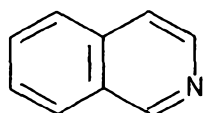
(H-42)



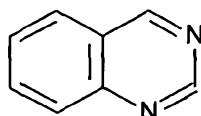
(H-43)



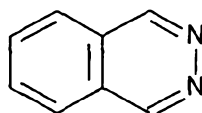
(H-44)



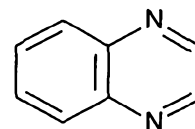
(H-45)



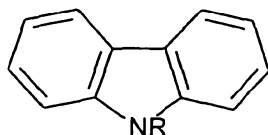
(H-46)



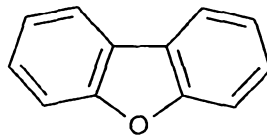
(H-47)



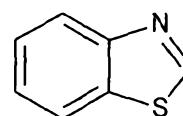
(H-48)



(H-49)

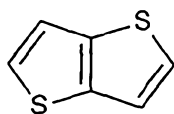


(H-50)

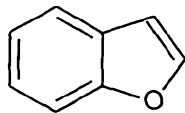


(H-51)

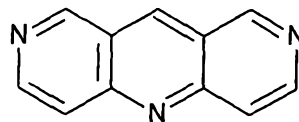
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



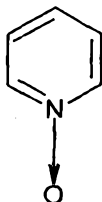
(H-52)



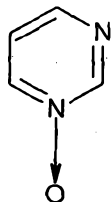
(H-53)



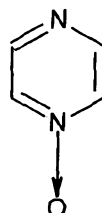
(H-54)



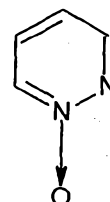
(H-55)



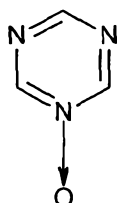
(H-56)



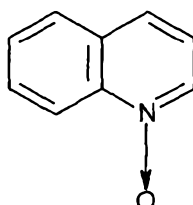
(H-57)



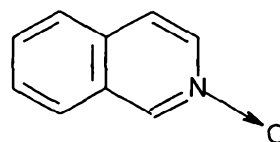
(H-58)



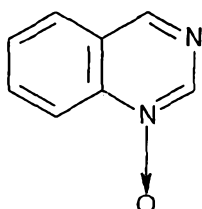
(H-59)



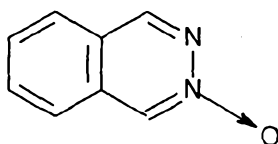
(H-60)



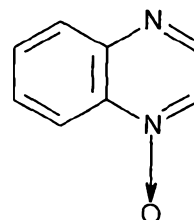
(H-61)



(H-62)

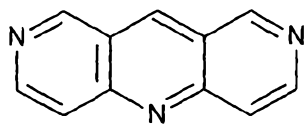


(H-63)

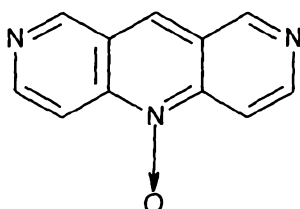


(H-64)

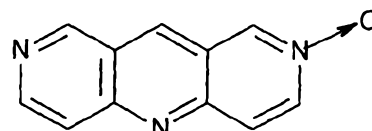
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



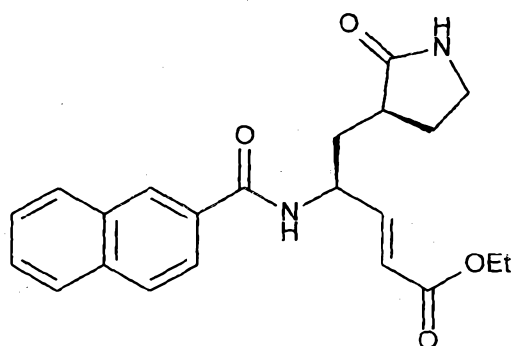
(H-65)



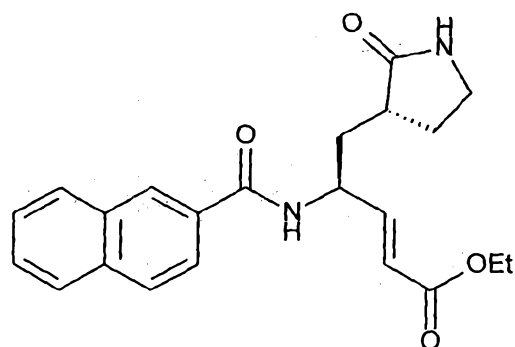
(H-66)



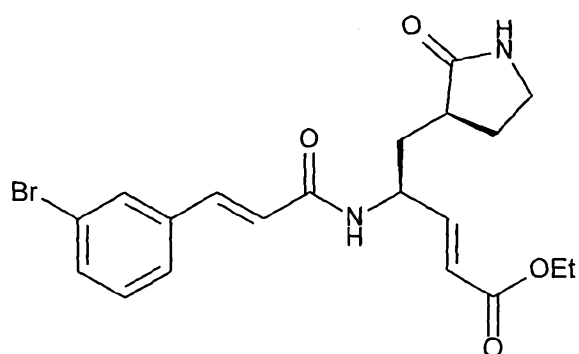
(H-67)



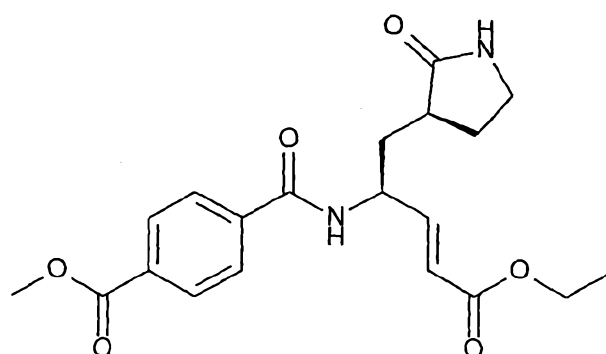
(1)



(2)

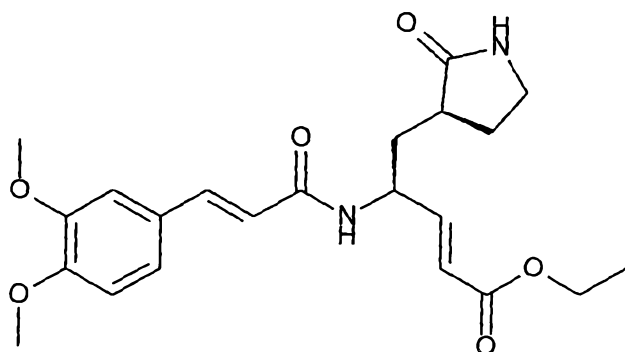


(3)

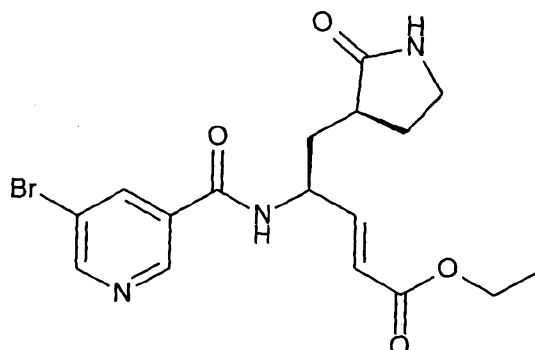


(4)

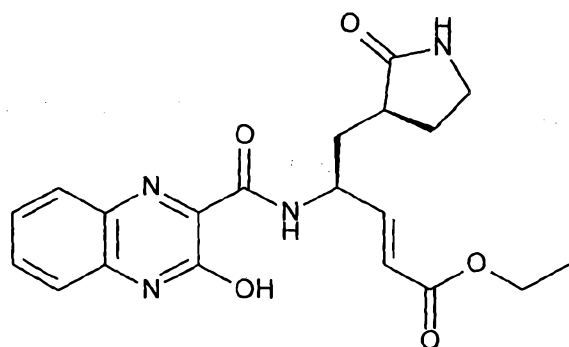
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



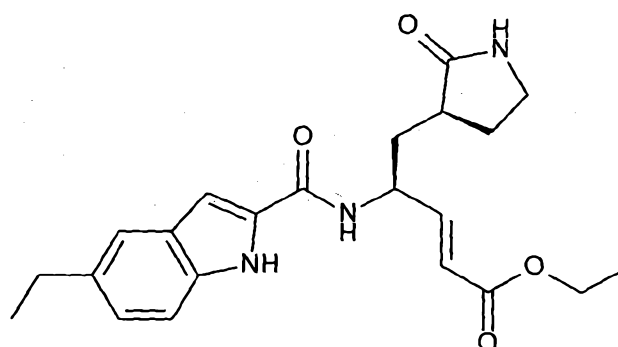
(5)



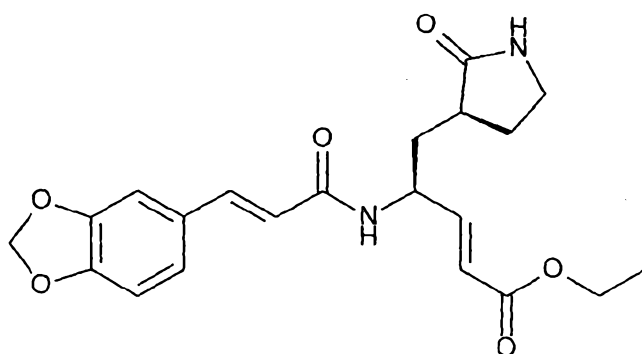
(6)



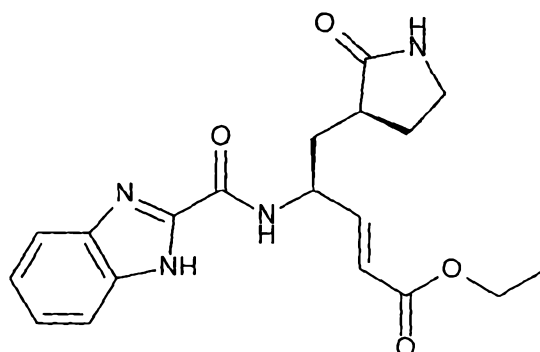
(7)



(8)

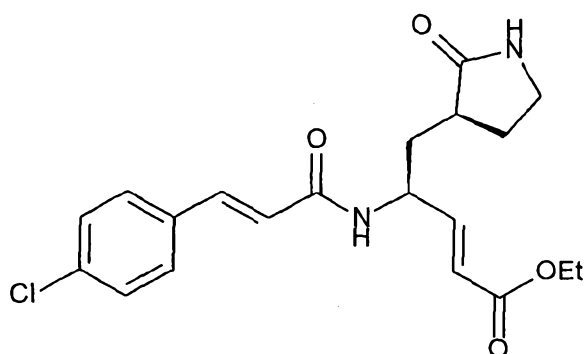


(9)

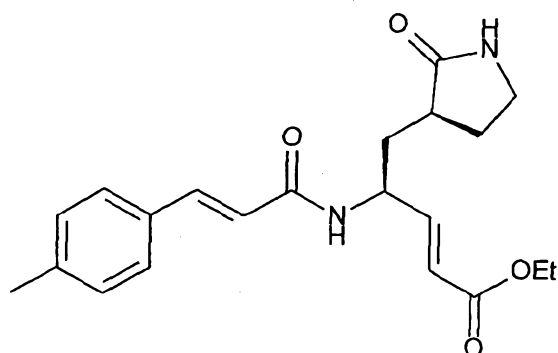


(10)

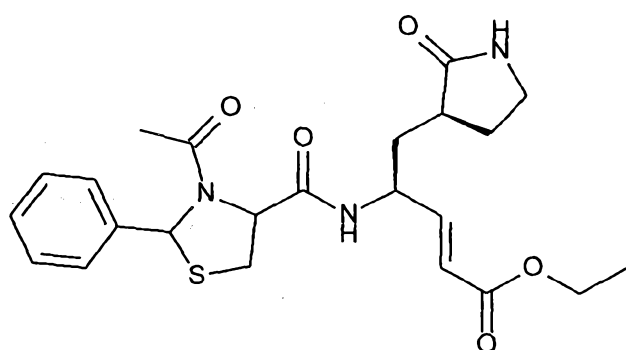
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



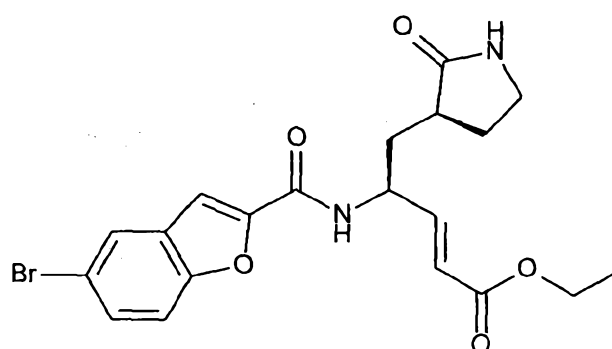
(11)



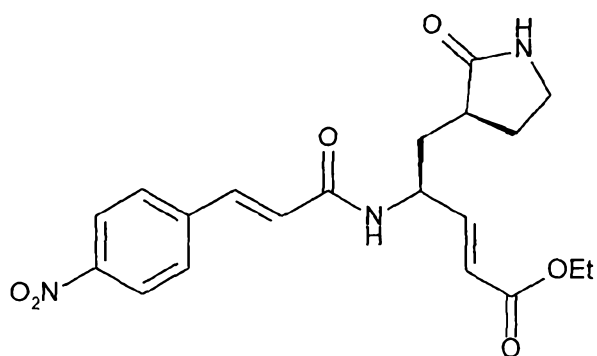
(12)



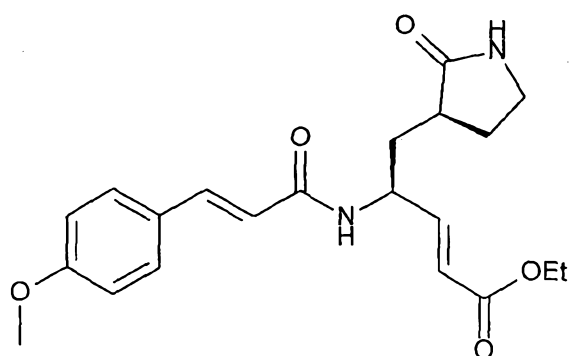
(13)



(14)

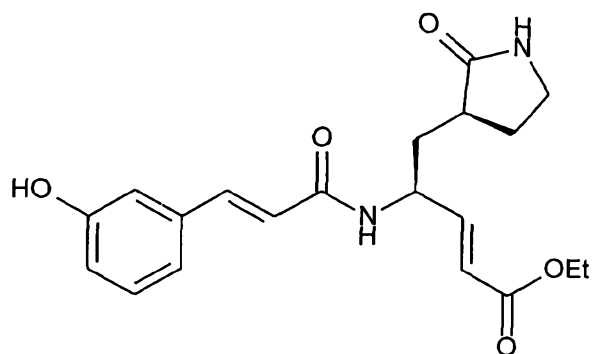


(15)

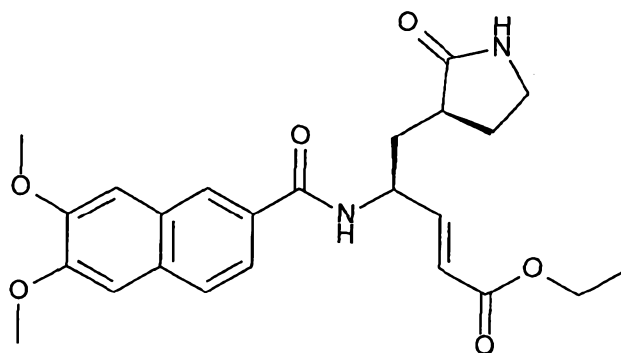


(16)

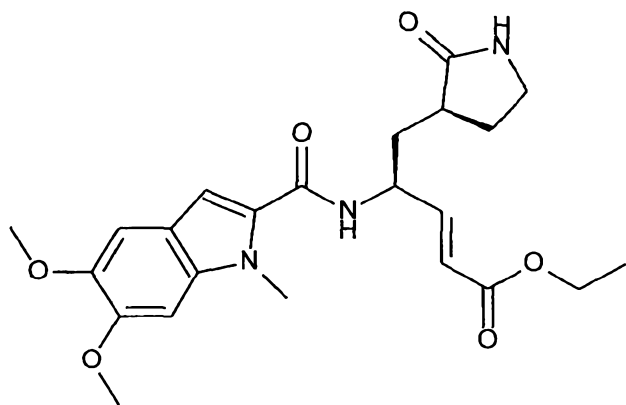
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



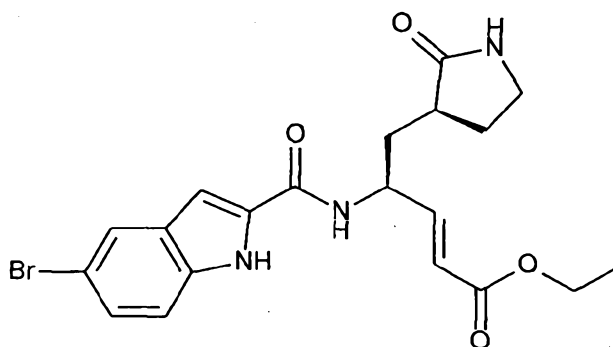
(17)



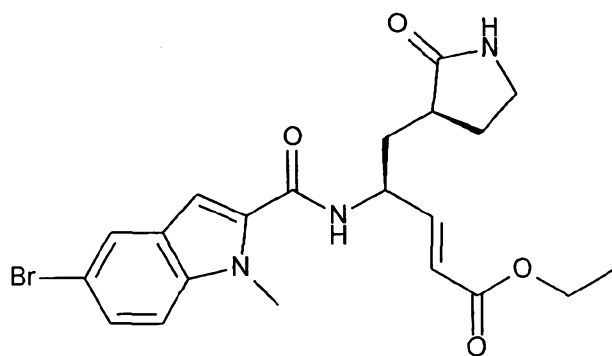
(18)



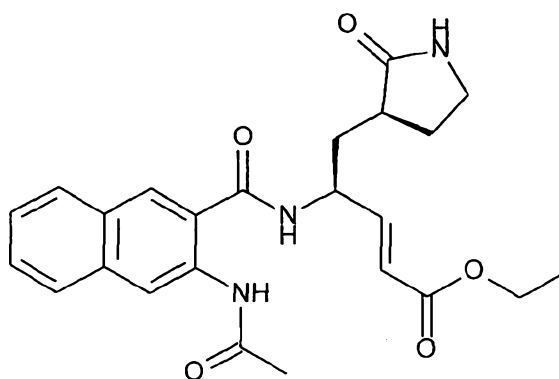
(19)



(20)

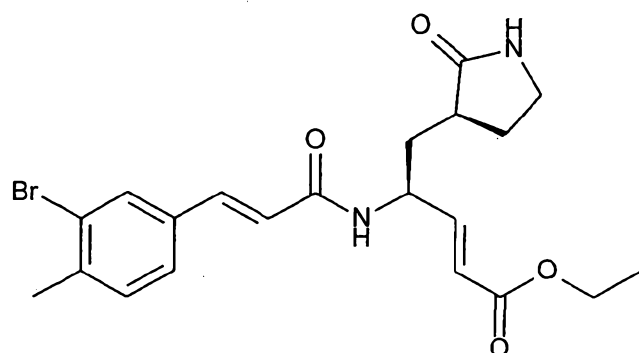


(21)

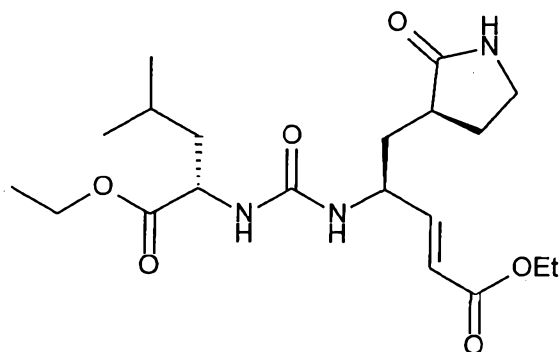


(22)

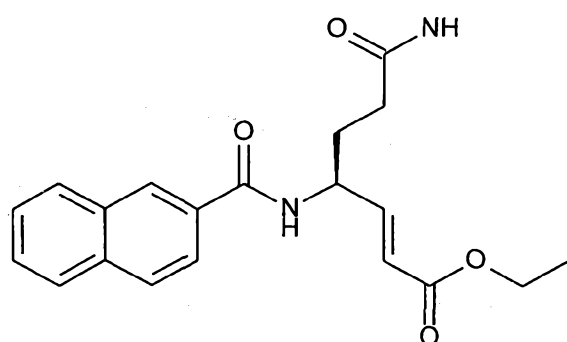
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



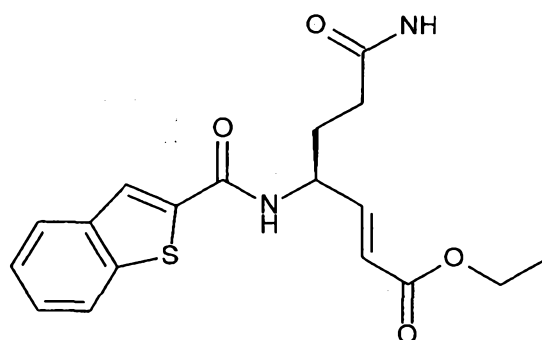
(23)



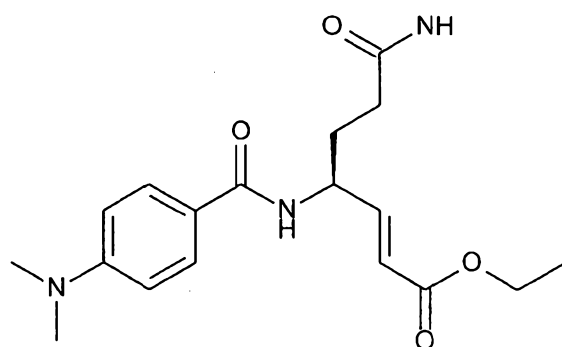
(24)



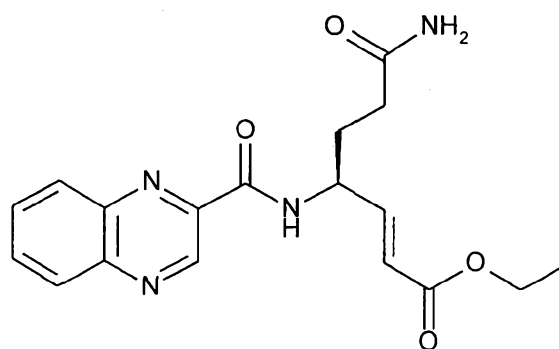
(25)



(26)

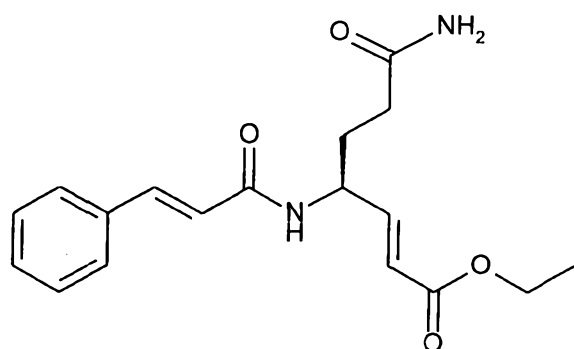


(27)

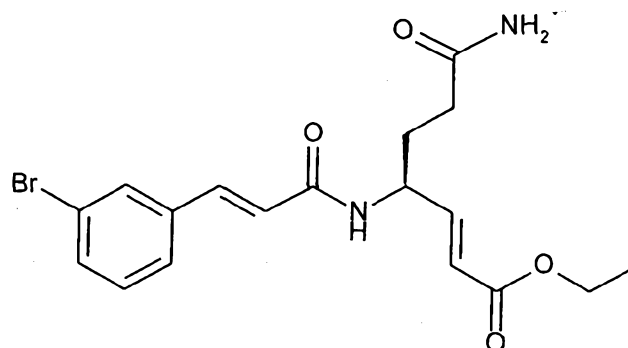


(28)

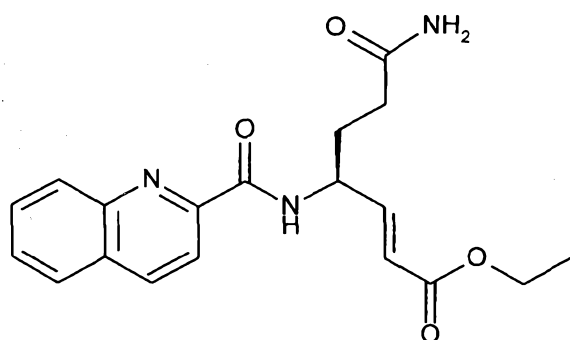
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



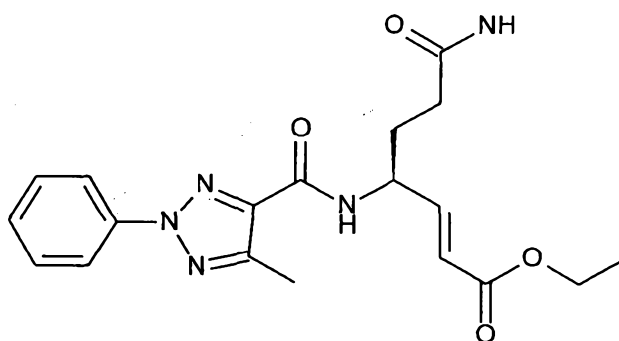
(29)



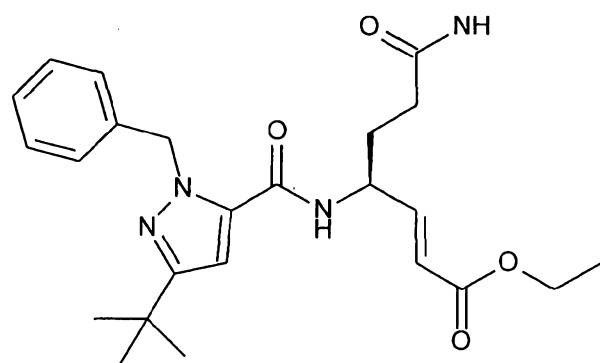
(30)



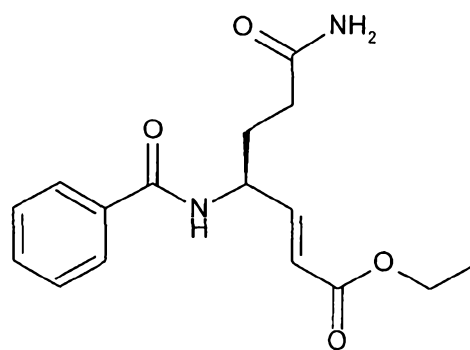
(31)



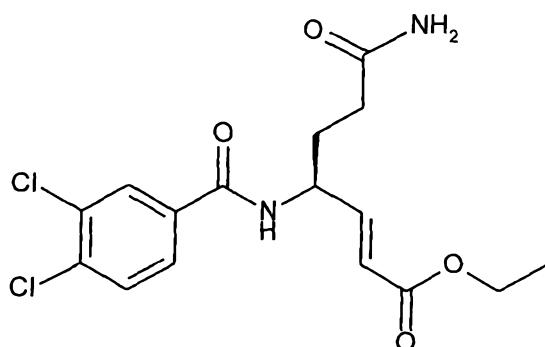
(32)



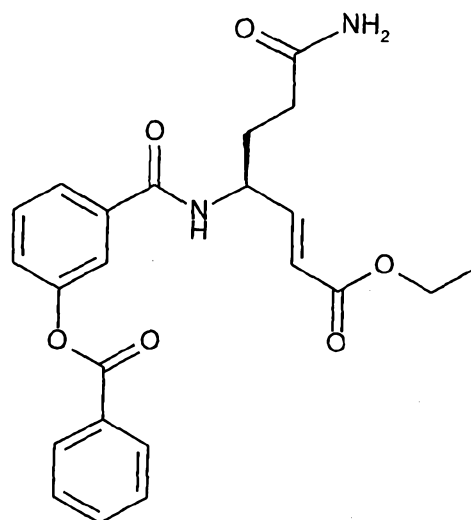
(33)



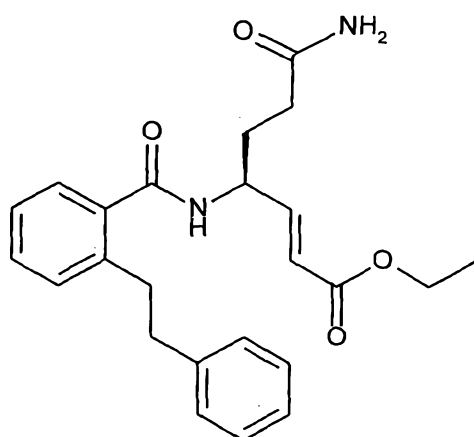
(34)



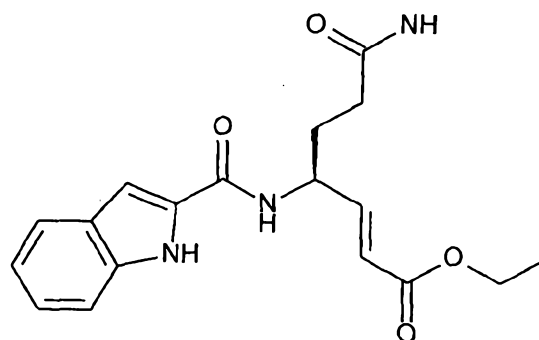
(35)



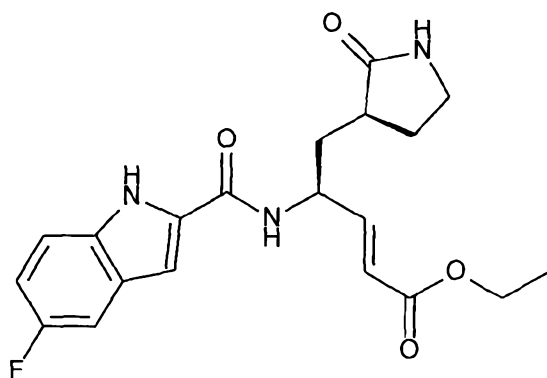
(36)



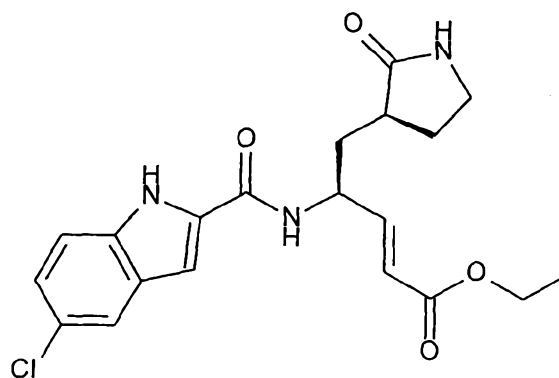
(37)



(38)

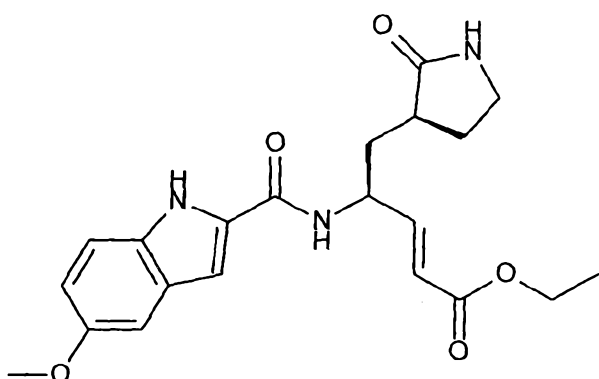


(39)

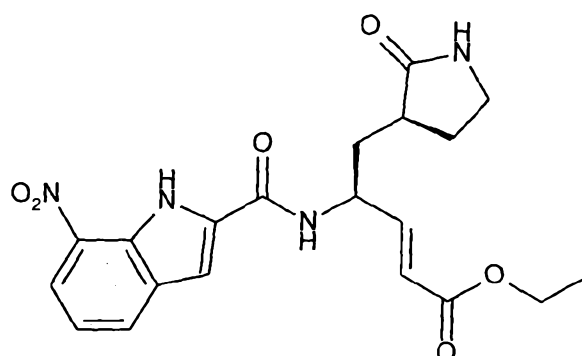


(40)

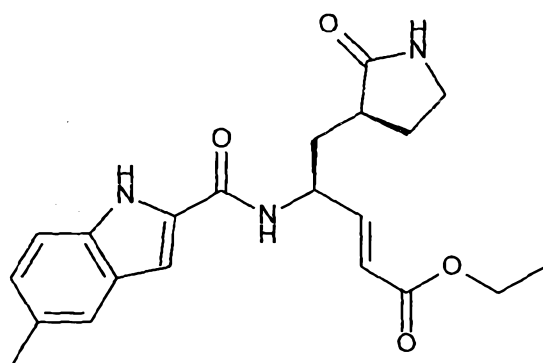
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



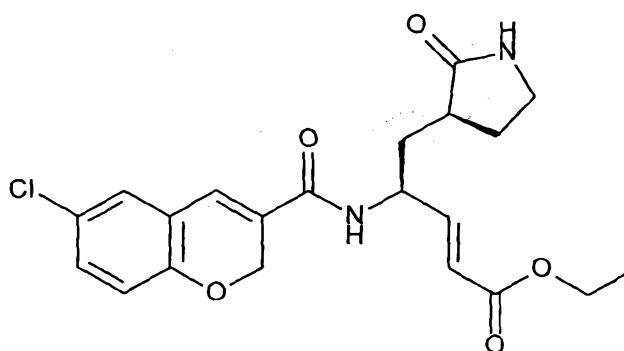
(41)



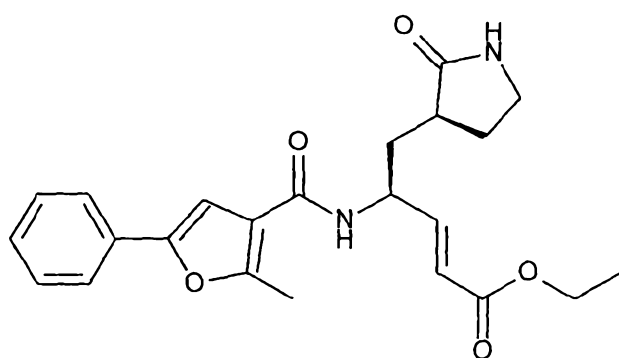
(42)



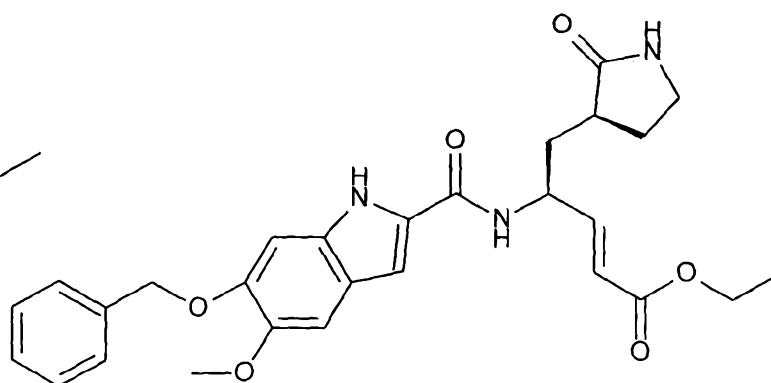
(43)



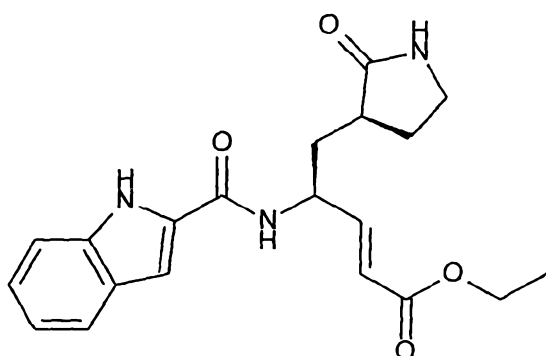
(44)



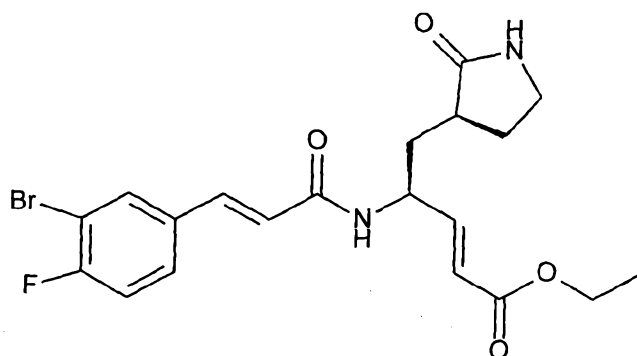
(45)



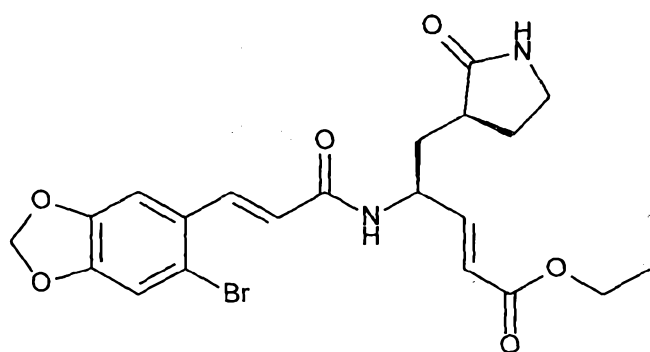
(46)



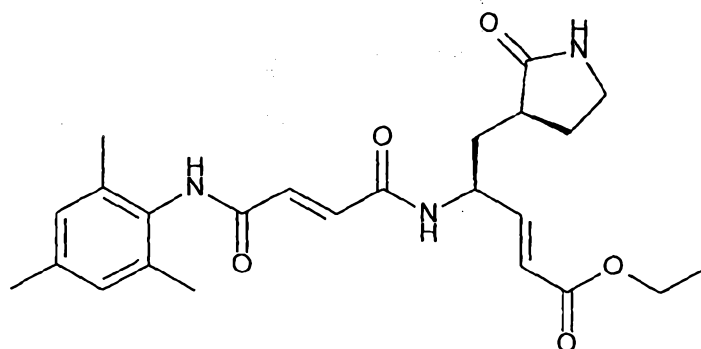
(47)



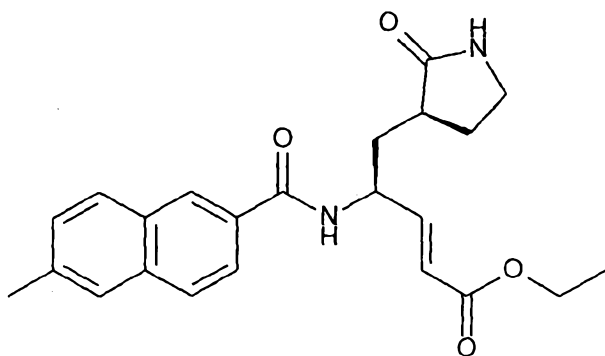
(48)



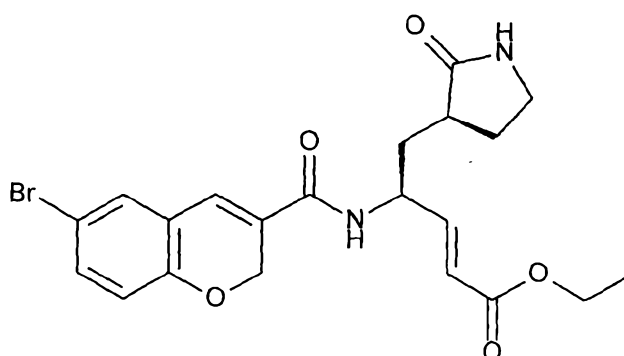
(49)



(50)

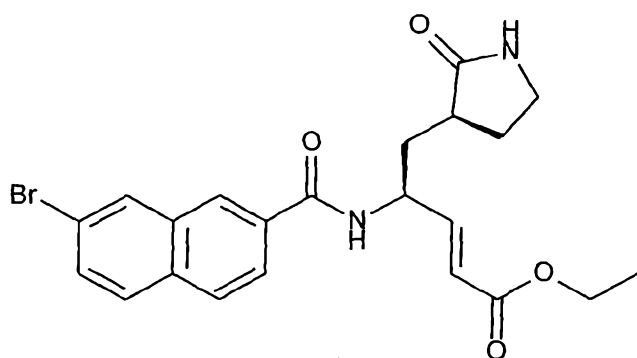


(51)

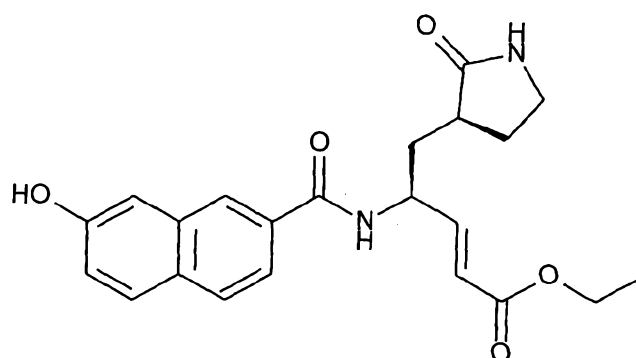


(52)

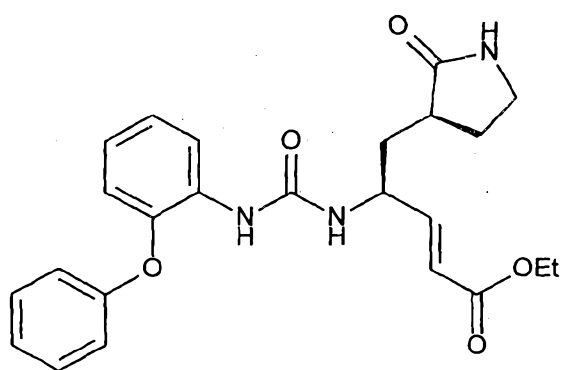
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



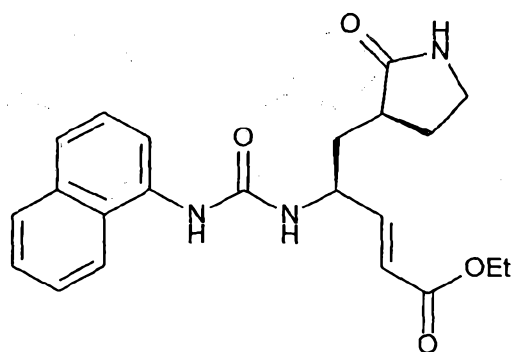
(53)



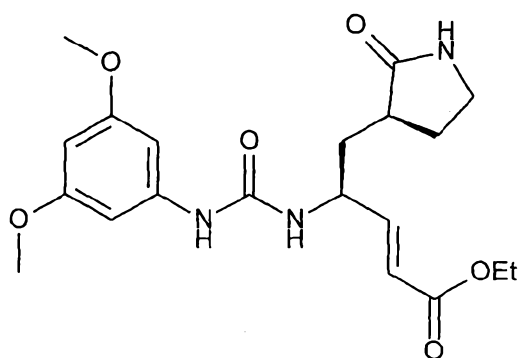
(54)



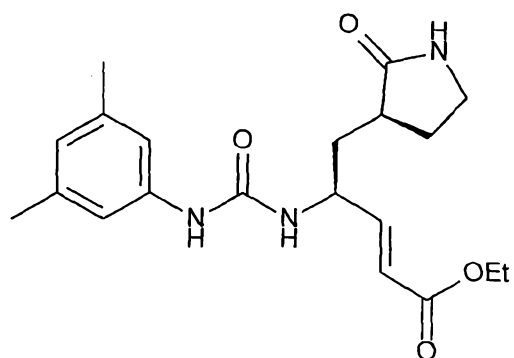
(55)



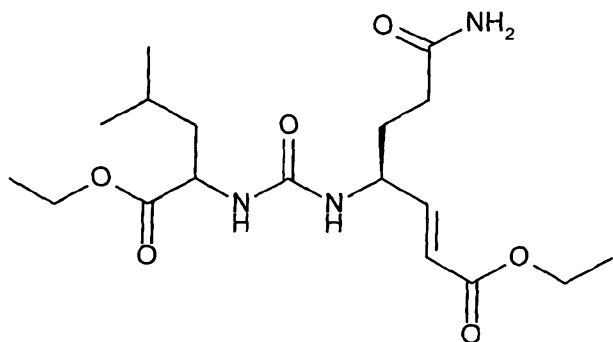
(56)



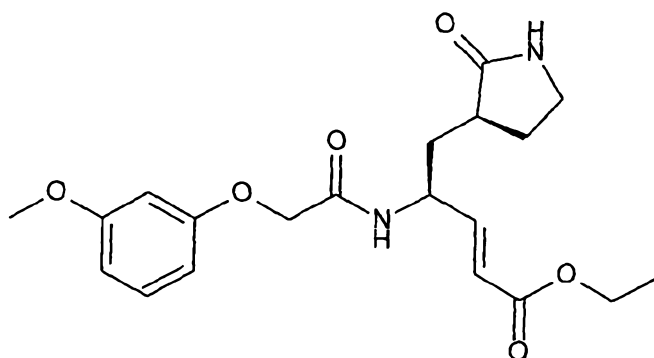
(57)



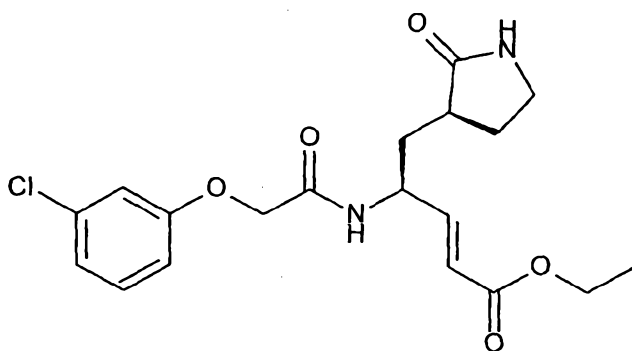
(58)



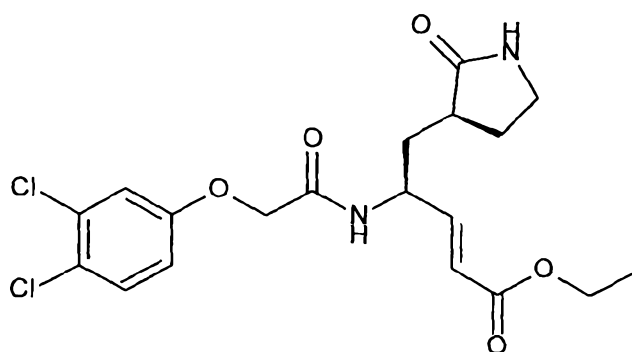
(59)



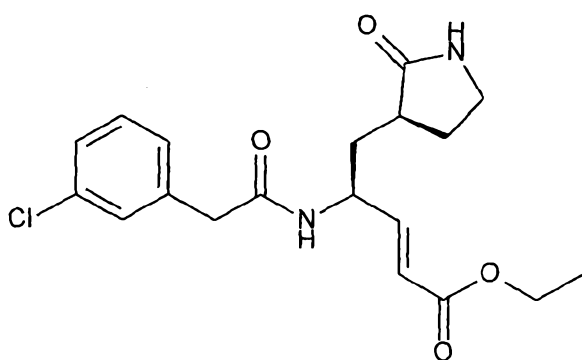
(60)



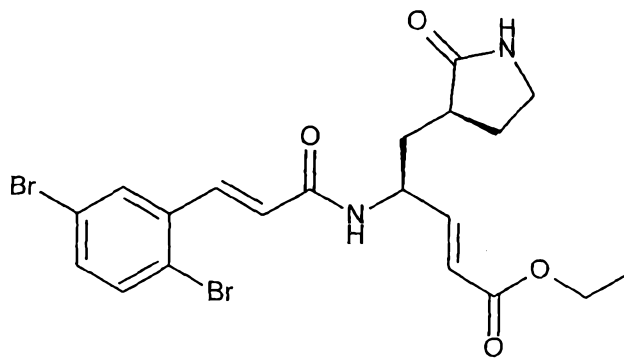
(61)



(62)

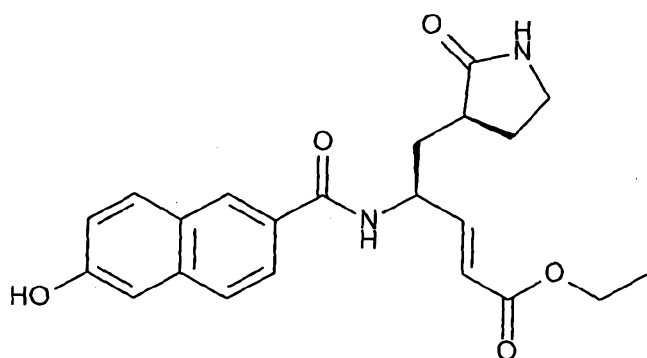


(63)

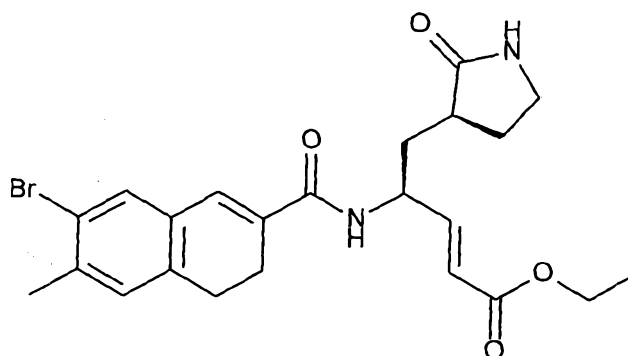


(64)

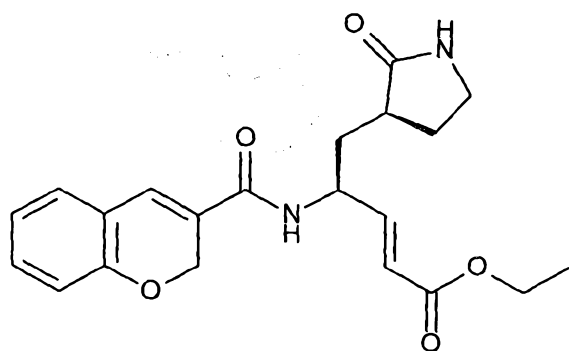
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



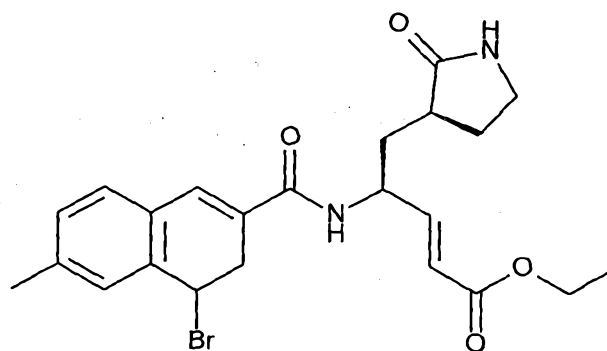
(65)



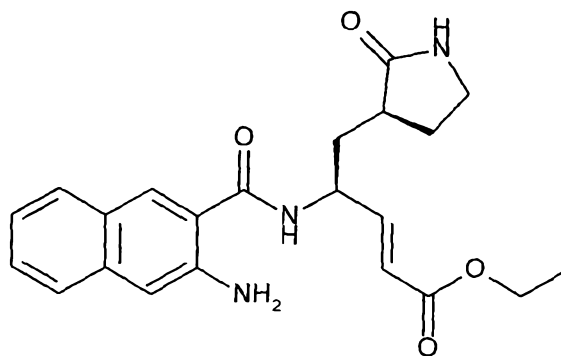
(66)



(67)



(68)



(69)