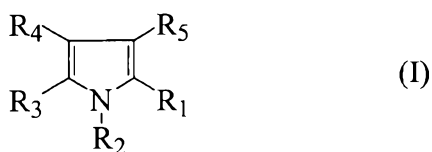


700377/SZE

KIVONAT

Mycobacterium-ellenes vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

A találmány tárgyát új, (I) általános képletű pirrol származékok,



valamint ezek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sói képezik; e vegyületek a *Mycobacterium tuberculosis* klinikailag érzékeny, valamint rezisztens törzseivel szemben kiváló antimycobacteriális hatással rendelkeznek, továbbá e vegyületek előnyösen kisebb toxicitást mutatnak az ismert vegyületekhez képest. Az (I) általános képletű vegyületek eredményesen alkalmazhatók látens tuberkulózis kezelésére, ideértve a több gyógyszerrel szemben rezisztens tuberkulózist (MDR TB).

A találmány tárgyához tartozik az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmény, valamint eljárás az új (I) általános képletű vegyületek előállítására is. Az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése az alábbi:

R₁ jelentése alkil-, alkoxi-, tioalkoxi-, trifluor-alkil-, trifluor-alkoxi- vagy hidroxil-alkil-csoport,

R_2 jelentése

- i) fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy egy vagy két szubsztituenst hordozhat;
- ii) hidroxil-alkil-csoport, vagy
- iii) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiazol, vagy
- iv) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiadiazol, vagy
- v) szubsztituátlan vagy szubsztituált piridin, vagy
- vi) szubsztituátlan vagy szubsztituált naftalin, vagy
- vii) $-NHCOR_6$, ahol R_6 jelentése aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroaril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heterociklusos-csoport,

R_3 jelentése fenil- vagy szubsztituált fenil-, aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport, és amennyiben R_4 és R_5 közül az egyik jelentése H, úgy a másik jelentése $-(CH_2)_nR_7$, ahol $n = 1-3$, R_7 jelentése valamely alábbi csoport:



ahol R_8 jelentése többek között adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

$m=0-2$, valamint

$X = -NCH_3, -CH_2, S, -SO$, vagy $-SO_2$ csoport.

Az (I) általános képletű vegyületet oly módon állítják elő, hogy (V) általános képletű vegyületet R_7H általános képletű amin vegyülettel reagáltatnak, ahol a képletekben

R_1-R_3 és R_7 jelentése a fentiekben megadott.

P 05 00598

10059

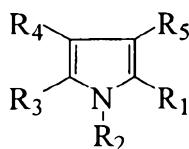
700377/SZE

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Mycobacterium-ellenes vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

A találmány tárgyát új (I) általános képletű 3-és/vagy 4-(4-szubsztitutált-piperazinil)-
-alkil-pirrol származékok, és ezek gyógyászatilag megfelelő savaddíció sói képezik;



(I)

ezen vegyületek kiváló antimycobacteriális hatást mutatnak a Mycobacterium tuberculosis klinikailag érzékeny, valamint rezisztens törzseivel szemben. Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek antimycobacteriális hatása kedvezőbb, mint a korábbról ismert vegyületeké. A találmány tárgyához tartozik továbbá az új vegyületek alkalmazása látens tuberkulózis kezelésére, így ideértve a több gyógyszerrel szemben rezisztens tuberkulózist (MDR TB). A találmány tárgyához tartozik ezen kívül az új vegyületek előállítására szolgáló eljárás, valamint ide tartoznak az új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A tuberkulózis fertőző betegség, amely általában elnyújtott lefutású, az esetek legnagyobb részében halálos kimenetelű, a betegségre jellemzők a gyakori

visszaesések. Ez az egyik fő oka a tartós gyengélkedésnek, és a krónikus rossz egészségügyi állapotnak. A betegséget a gümőkór bacillus, a *Mycobacterium tuberculosis* idézi elő, ezen bacillus elpusztítása viszonylag nehezen érhető el. A tuberculosis kezelésére jelenleg az alábbi gyógyszereket alkalmazzák: izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol, sztreptomycin, para-amino-szalicilsav, etionamid, cikloserin, kapreomicin, kanamicin, tioacetazon, és így tovább. Ezek közül a kezeléshez elsősorban izoniazidot, rifampicint, etambutolt és pirazinamidot alkalmaznak, ezen gyógyszerek adhatók külön-külön önmagukban, vagy a fent említett gyógyszerek közül kettővel vagy többel meghatározott dózisban kombinálva. Annak ellenére, hogy a fentiekben említett, elsősorban alkalmazott gyógyszerek igen eredményesen adhatók a tuberkulózis kezelésére, mégis a kezelés hátránya, hogy nem kívánatos mellékhatások léphetnek fel, és a kezelés maga viszonylag hosszú ideig tart. A hosszú ideig tartó kezelés maga után vonhatja, hogy a kezelt beteg nem teljesíti teljes mértékben a kezelési előírásokat, ami gyakran a kezelés eredménytelenségét okozza, és ami még ennél is fontosabb, gyógyszer rezisztencia léphet fel. A humán tuberkulózisnál kialakuló gyógyszer rezisztencia képezi a kezelés fő nehézségét. A másodsorban használt gyógyszerek viszont kevésbé hatásosak, költségesebbek és toxikusabbak.

Feltételezések szerint a következő húsz évben egy milliárd, tuberkulózissal újonnan fertőzött beteggel lehet számolni, e betegségben várhatóan ezek közül 35 millióan halnak meg [WHO Fact Sheet 104. szám, Global Alliance for TB Drug Development- Executive Summary of the Scientific Blueprint for TB Development (Globális összefogás TB ellenes gyógyszerek kifejlesztésére-, a TB kialakulásának tudományos vizsgálata: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact104.html>)]. A HIV-vel kapcsolatos TB

megbetegedések feltűnésével a tuberkulózis ijesztő arányokat öltött, és napjainkban világszerte ez a betegség szedi elsősorban áldozatait.

Az elmúlt évtizedben az antimycobacteriális kutatásban nagy előrehaladást jelentett a betegség kezelésére adható új vegyületek kifejlesztése, amely vegyületek

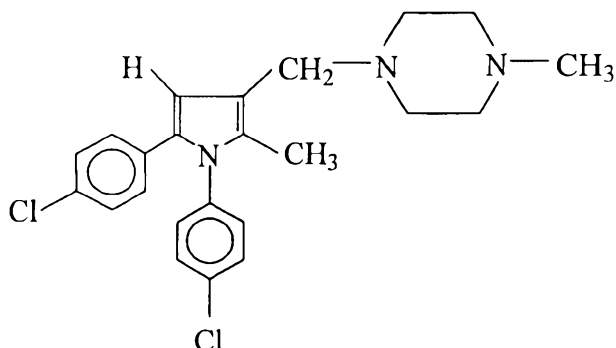
- a) nagy mértékben eltérő szerkezetűek,
- b) egymástól eltérő módon/mechanizmussal fejtik ki hatásukat,
- c) előnyös farmakokinetikai tulajdonságokat mutatnak,
- d) a vegyületek biztonsággal adhatók, kevés esetben fordul elő mellékhatás, és
- e) lehetővé teszik az alacsony költségű dózissal történő kezelést.

A vegyületeknek több új osztályát állították elő, majd vizsgálták a *Mycobacterium tuberculosis* elleni hatásukat; a kémiai és biológiai eredmények részleteit a szakirodalom mutatja be [Roy. B.N. és munkatársai: J. Ind. Chem. Soc. 79, 320-335 (2002. április), valamint a közleményben szereplő referenciák].

A szubsztituált pirrol származékok képezik a vegyületek egy olyan további csoportját, amelyek várhatóan kedvező antimycobakteriális hatásúak. Az előállított és antituberkolitikus hatásra, valamint nem-tuberkulotikus hatásra vizsgált pirrol származékokat az alábbi közleményekben ismertetik:

- a) Deidda D. és munkatársai: Antimicrob. Agents and Chemother., 3035-3037. oldal (1998. november). Ezen közlemény ismerteti a BM 212 jelzésű pirrol vegyület inhibitor hatását; a vegyület szerkezetét, az alábbiakban mutatjuk be; e vegyületet *Mycobacterium tuberculosis* szemből vizsgálták, ideértve a gyógyszerrel

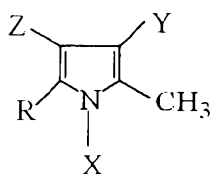
szemben rezisztens mycobaktériumokat is és némely, nem-tuberkulotikus mycobacteriumot.

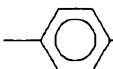


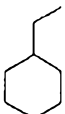
BM 212

A BM 212 jelzésű vegyületnek a 103471. számú M-tuberculosis törzzsel szemben mutatott MIC értéke ($\mu\text{g/ml}$) 0,70-nek mutatkozott, ugyanakkor az izoniazid esetében mért MIC értéke 0,25 volt.

b) Biava M. és munkatársai [J. Med. Chem. Res., 19-34. oldal (1999)], számos, a BM 212 jelzésű vegyülettel analóg vegyület szintézisét ismertetik, e vegyületeket az alábbi általános képlet mutatja be, ahol a képletben



R jelentése $-\text{CH}_3$, vagy  $-\text{Cl}$,

X jelentése H,  -csoport; $-\text{CH}_2$ -  $-\text{Cl}$; $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$,

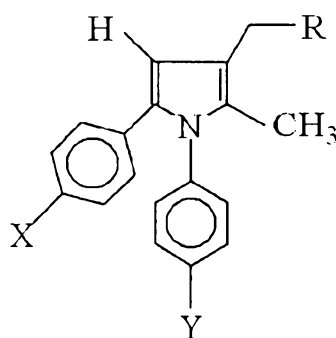
Y jelentése $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$

Z jelentése H; Y;

a közleményben bemutatják a fenti vegyületek in vitro antimikrobiális hatását *Candida albicans*, *Candida sp*, *Cryptococcus neoformans*, Gram-pozitív vagy Gram-negatív baktériumok, patogén növényi gombák izolátumai, Herpes simplex vírus, HSV1 és HSV2, *M-tuberculosis*, *M-smegmatis*, *M-marinum* és *M-avium* esetében.

Ezen vegyületeknek a 103471 számú *M-tuberculosis* törzzsel szemben mutatott MIC értéke ($\mu\text{g/ml}$) azonban alacsonyabbnak mutatkozott, mint a BM 212 jelzésű vegyület esetében mért érték, e vegyületeknél az MIC értéke 4-16 között van.

c) Biava M. és munkatársai: *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 9, 2983-2988. oldal, (1999). Ezen közlemény ismerteti az alábbi általános képletű pirrol vegyületek szintézisét (e vegyületet Biava M. és munkatársai ismertették: *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 9, 2983-2988 (1999))



ahol az általános képletben

X jelentése H vagy Cl,

Y jelentése H vagy Cl,

R jelentése N-metil-piperazinil- vagy tiomorfinil-csoport;

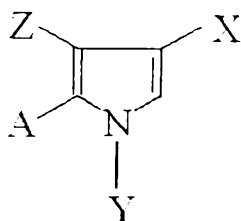
e közlemény ismerteti a fenti vegyületeknek az M-tuberculosis és a mycobacteriumok nem-tuberculosis fajtáival szemben in vitro körülmények között mutatott hatását.

Ezen vegyületeknek a 103471 számú M. tuberculosis törzzsel szemben mutatott MIC értéke ($\mu\text{g/ml}$) alacsonyabbnak adódott, mint a BM 212 jelzésű vegyület által mutatott hatás, e vegyületek MIC értéke 2-4 között volt.

d) Cerreto F. és munkatársai az Eur. J. Med. Chem., 27, 701-708 (1992) irodalmi helyen megjelent közleményükben néhány 3-amino-1,5-diaril-2-metil-pirrolszármazék előállítását ismertetik, valamint e vegyületeknek a Candida albicanssal és Candida sp-vel szemben in vitro körülmények között mutatott gombaellenes hatását írják le. Nem történik említés azonban ezen közleményben ezen vegyületeknek M. tuberculosis ellenes hatásáról.

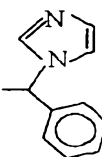
e) Gillet C. és munkatársai az Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, 11(2), 173-181 (1976. március-április) helyen megjelenő közleményben néhány olyan pirrol származék előállítását mutatják be, amelyek eredményesen adhatók gyulladásgátló szerként vagy antiallergiás gyógyszerként.

f) Ragno R. és munkatársai a Bioorg. & Med. Chem., 8, 1423-1432 (2000) irodalmi helyen megjelent közleményben számos pirrol származék előállítását és biológiai hatását ismertetik, továbbá bemutatják ezen pirrol vegyületek szerkezete és a vegyületek antimycobaktériális hatása közötti összefüggést. Ezen közleményben bemutatott vegyületek az alábbi általános képlettel írhatók le

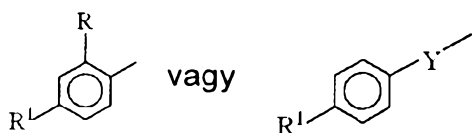


ahol

X jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{CONHNH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$ vagy



Y jelentése H, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2$, $-\text{SO}_2$ vagy valamely alábbi általános képletű csoport:

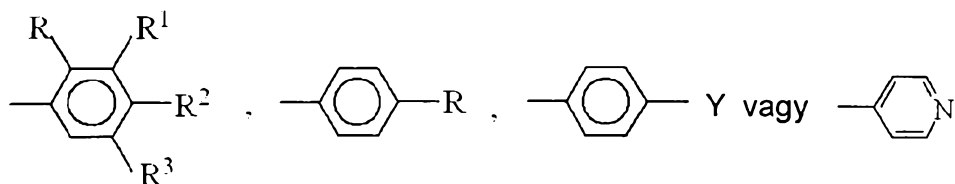


ahol

R jelentése H, Cl, $-\text{C}_2\text{H}_5$, vagy $-\text{OCH}_3$, továbbá R¹ jelentése H, Cl, F, $-\text{CH}_3$ vagy $-\text{NO}_2$,

A jelentése H vagy R,

Z jelentése valamely alábbi képletű csoport



R² jelentése H, Cl, $-\text{OH}$ vagy $-\text{OCH}_3$, továbbá R³ jelentése H vagy Cl.

A fentiekben említett közlemények egyike sem tesz említést azonban arról, hogy a bemutatott vegyületek in vivo körülmények között hatásosak lehetnek az állat-

modellek segítségével vizsgált kísérleti tuberkulózissal szemben. Ezen túlmenően az ismertetett vegyületek magas MIC értéke arra enged következtetni, hogy ezen vegyületek nem gátolják kellően a *Mycobacterium tuberculosis*-t.

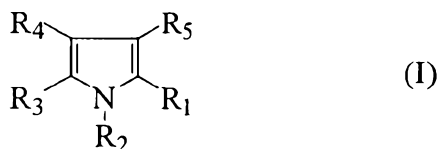
A találmány célkitűzése:

A találmány alapvető célja, hogy az új antimycobaktériális vegyületek iránt fennálló sürgős igényt kielégítse új pirrol származékok bemutatásával, ahol ezen vegyületek

- lényegesen nagyobb antimycobaktériális hatást mutatnak, mint a jelenleg ismert gyógyszerek,
- alkalmasak a több gyógyszerrel szemben rezisztenciát mutató tuberkulózis (MDR TB) biztonságos és speciális kezelésére, továbbá
- eredményesen alkalmazhatók olyan betegek kezelésére, akiknél nyugalmi állapotban lévő/látens tuberkulózis áll fent.

A találmány összefoglalása

A találmány egyik aspektusát képezik az (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomer alakjai, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, polimorf alakjai, valamint gyógyászatilag megfelelő sói,



ahol

R₁ jelentése

- 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
- 1-4 szénatomos alkoxycsoport, vagy

- c) 1-4 szénatomos tioalkoxicsoport, vagy
- d) trifluor-alkil-csoport, vagy
- e) trifluor-alkoxi-csoport, vagy
- f) hidroxi-alkil-csoport,

R₂ jelentése az alábbi csoportok közül választott:

- i) fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin, és piperidin gyűrűk közül, vagy
- ii) hidroxi-alkil-csoport, vagy
- iii) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiazol, vagy
- iv) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiadiazol, vagy
- v) szubsztituátlan vagy szubsztituált piridin, vagy
- vi) szubsztituátlan vagy szubsztituált naftalin, vagy
- vii) –NHCOR₆, ahol R₆ jelentése aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroaril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heterociklusos-csoport,

R₃ jelentése

- a) fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport, vagy
- b) arilcsoport, vagy
- c) szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport;

ahol, amennyiben R₄ és R₅ közül az egyik jelentése H, úgy a másik jelentése

–(CH₂)_n–R₇, ahol n=1-3, továbbá R₇ jelentése az alábbi csoportok közül választott:



ahol R_8 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy adott esetben 1-2 szubsztituenst hordozhat, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, amino-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport és hasonlóak közül; szubsztituátlan vagy szubsztituált benzilcsoport; szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroaróil-csoport; szubsztituátlan vagy szubsztituált difenil-metil-csoport, $m=0-2$, és

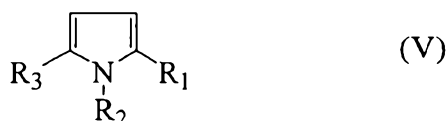
$X = -NCH_3, -CH_2, S, -SO$, vagy $-SO_2$ csoport;

ahol amennyiben R_2 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy 1 vagy 2 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin, és piperidin gyűrűk közül, és R_4 jelentése hidrogénatom; úgy R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttól eltérő, vagy X jelentése eltérő $-NCH_3, S, -SO$ vagy $-SO_2$ csoporttól, amennyiben $m=1$, vagy X jelentése $-CH_2$ csoporttól eltérő, amennyiben $m=0$.

A fentiekben ismertetett (I) általános képletű vegyületek, és ezek különböző alakjai, beleértve e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóit, biztonsággal adhatók, és igen alacsony toxicitást mutatnak.

A találmány egy további aspektusát képezik az (I) általános képletű vegyületeknek, e vegyületek tautomerjeinek, enantiomerjeinek, diasztereomerjeinek, N-oxidjainak, polimorf alakjainak, továbbá gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására szolgáló eljárások, ahol is úgy járunk el, hogy

(V) általános képletű vegyületet reagáltatunk



ahol R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, trifluor-alkil-, trifluor-alkoxi- vagy hidroxil-alkil-csoport,

R₂ jelentése az alábbiak közül választott csoport:

- i) fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin, és piperidin gyűrűk közül, vagy
- ii) hidroxil-alkil-csoport, vagy
- iii) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiazol, vagy
- iv) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiadiazol, vagy
- v) szubsztituátlan vagy szubsztituált piridin, vagy
- vi) szubsztituátlan vagy szubsztituált naftalin, vagy
- viii) –NHCOR₆, ahol R₆ jelentése aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroaril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heterociklusos-csoport,

R_3 jelentése

- a) fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport, vagy
- b) arilcsoport, vagy
- c) szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport;

R_7H általános képletű amin vegyülettel, ahol a képletben R_7 jelentése az alábbi csoportok közül választott



R_8 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy adott esetben 1-2 szubsztituenset hordozhat, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, amino-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport és hasonlóak közül; szubsztituálatlan vagy szubsztituált benzilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált difenil-metil-csoport,

$m=0-2$, és

$X = -NCH_3$, $-CH_2$, S , $-SO$, vagy $-SO_2$ csoport;

amikor is olyan (I) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol ha R_4 és R_5 közül az egyik jelentése H , úgy a másik jelentése $-(CH_2)_n-R_7$, ahol $n=1-3$, továbbá R_7 jelentése az alábbi csoportok közül választott



ahol R_8 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy adott esetben 1-2 szubsztituenset hordozhat, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, amino-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport és hasonlóak közül; szubsztituálatlan vagy szubsztituált benzil-csoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaril-csoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaril-csoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált difenil-metil-csoport,

$m=0-2$, és

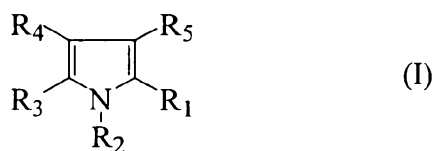
$X = -NCH_3, -CH_2, S, -SO$, vagy $-SO_2$ csoport;

ahol amennyiben R_2 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin, és piperidin gyűrűk közül, és R_4 jelentése hidrogénatom; úgy R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttól eltérő, vagy X jelentése eltérő $-NCH_3, S, -SO$ vagy $-SO_2$ csoporttól, amennyiben $m=1$, vagy X jelentése $-CH_2$ csoporttól eltérő, amennyiben $m=0$.

A találmány egy további aspektusát képezik a gyógyászati készítmények, amelyek eredményesen alkalmazhatók mycobakteriális állapotok, mint tuberkulózis kezelésére, ideértve a több gyógyszerrel szemben rezisztens tuberkulózist (MDR TB) is; ezen gyógyászati készítmények tartalmazzák a) legalább egy (I) általános képletű vegyületet, e vegyület tautomerjeit, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, polimorf alakjait vagy gyógyászatiilag megfelelő sóit, továbbá b) gyógyászatiilag megfelelő adalékanyagokat.

A találmány részletes ismertetése

A találmány szerinti (I) általános képletű gyógyászatilag hatásos vegyületekben



R_1, R_2, R_3, R_4 és R_5 jelentése az alábbi:

R₁ jelentése

- a) egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy
- b) 1-4 szénatomos alkoxycsoport vagy
- c) 1-4 szénatomos tioalkoxycsoport vagy
- d) trifluor-alkil-csoport vagy
- e) trifluor-alkoxi-csoport vagy
- f) hidroxil-alkil-csoport.

Előnyösen alkilcsoportként számításba jöhet metil-, etil-, n-propil-, n-butil-, izopropil-, izobutil- vagy terc-butil-csoport. Ezek közül előnyös a metilcsoport.

Az előnyös alkoxycsoportok közül megemlíthető a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, isopropoxi-, n-butoxi-, isopropoxi-, isobutoxi-, és terc-butoxi-csoport.

Tioalkil-csoportként előnyösen alkalmazható tiometil-, tioetil-, 1-propán-tio-, 2-propán-tio-, 1-bután-tio-, 1-metil-1-propán-tio-, valamint 1-metil-2-propán-tio-csoport.

A trifluor-alkil-csoportok közül előnyös a trifluor-metil- és trifluor-etoxi-csoport.

Az előnyös hidroxil-alkil-csoport trifluor-metoxi- és trifluor-etoxi-csoport közül választott.

R₂ jelentése az alábbi csoportok közül választott:

- i) fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin, és piperidin gyűrűk közül, vagy
- ii) hidroxil-alkil-csoport, vagy
- iii) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiazol, vagy
- iv) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiadiazol, vagy
- v) szubsztituátlan vagy szubsztituált piridin, vagy
- vi) szubsztituátlan vagy szubsztituált naftalin, vagy
- vii) –NHCOR₆, ahol R₆ jelentése aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroaril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heterociklusos-csoport.

A szubsztituált fenilcsoportok a korlátozás szándéka nélkül választhatók az alábbi vegyületekből képzett csoportok közül: klór-benzol, bróm-benzol, fluor-benzol, 1,2-diklór-benzol, 1,2-dibróm-benzol, 1,2-difluor-benzol, 1,3-diklór-benzol, 1,3-dibróm-benzol, 1,3-difluor-benzol, 1,4-difluor-benzol, 1,4-dibróm-benzol, 1,4-difluor-benzol, metil-benzol, etil-benzol, o-xilol, m-xilol, p-xilol, 2-etil-toluol, 3-etil-toluol, 4-etil-toluol, propil-benzol, kumol, butil-benzol, szek-butyl-benzol, izobutyl-benzol, terc-butyl-benzol, o-cimol, m-cimol, p-cimol, 1,2-dietil-benzol, 1,3-dietil-benzol, 1,4-dietil-benzol, 1,3-di-terc-butyl-benzol, 1,4-di-terc-butyl-benzol, 4-terc-butyl-toluol, anizol, 2-metil-anizol, 3-metil-anizol, 4-metil-anizol, 1,2-benzoldimetanol, 1,3-benzoldimetanol, 1,4-benzoldimetanol, 1,2-dimetoxi-benzol, 2-etoxi-anizol, 3,5-dietoxi-toluol, benzil-merkaptán, fenetil-merkaptán, 1,2-benzol-dimetán-tiol, 1,3-benzol-dimetán-tiol, 1,4-benzol-dimetán-tiol, nitro-benzol, 1,2-dinitro-benzol, 1,3-dinitro-benzol, 1,4-dinitro-benzol, benzil-klorid, benzil-bromid, trifluor-metoxi-, trifluor-etoxi-csoport, és így tovább.

Az R_6 helyében álló heteroarilcsoport megjelölés bármely arilgyűrűre vonatkozik, amely egy vagy több heteroatomot tartalmaz, ahol a heteroatom választható N, O és S közül, a heterociklusos vagy heterogyűrűs csoport kifejezés pedig bármely heterociklusos gyűrűrendszerre vonatkozik.

R_3 jelentése

a) fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport. A előnyös szubsztituált fenilcsoportok a korlátozás szándéka nélkül választhatók az alábbi vegyületekből képzett csoportok közül: klór-benzol, bróm-benzol, fluor-benzol, 1,2-diklór-benzol, 1,2-dibróm-benzol, 1,2-difluor-benzol, 1,3-diklór-benzol, 1,3-dibróm-benzol, 1,3-

-difluor-benzol, 1,4-difluor-benzol, 1,4-dibróm-benzol, 1,4-difluor-benzol, metil-benzol, etil-benzol, o-xilol, m-xilol, p-xilol, 2-etil-toluol, 3-etil-toluol, 4-etil-toluol, propil-benzol, kumol, butil-benzol, szek-butil-benzol, izobutil-benzol, terc-butil-benzol, o-cimol, m-cimol, p-cimol, 1,2-dietil-benzol, 1,3-dietil-benzol, 1,4-dietil-benzol, 1,3-di-terc-butil-benzol, 1,4-di-terc-butil-benzol, 4-terc-butil-toluol, anizol, 2-metil-anizol, 3-metil-anizol, 4-metil-anizol, 1,2-benzoldimetanol, 1,3-benzoldimetanol, 1,4-benzoldimetanol, 1,2-dimetoxi-benzol, 2-etoxi-anizol, 3,5-dietoxi-toluol, benzil-merkaptán, fenetil-merkaptán, 1,2-benzol-dimetán-tiol, 1,3-benzol-dimetán-tiol, 1,4-benzol-dimetán-tiol, nitro-benzol, 1,2-dinitro-benzol, 1,3-dinitro-benzol, 1,4-dinitro-benzol, benzil-klorid, benzil-bromid, trifluor-metoxi, trifluor-etoxi, és így tovább, vagy

b) arilcsoport vagy

c) szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport, a fentiek szerint definiálva.

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül:

i) hidrogénatom, vagy

ii) $-(CH_2)_n-R_7$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 1-3, továbbá R_7 jelentése az alábbi csoportok közül választott



ahol

R_8 jelentése

a) fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül választottak halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-,

amino-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport közül, ahol a szubsztituensek fentiek szerint definiáltak, vagy

- b) szubsztituálatlan vagy szubsztituált benzilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaril-csoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált difenil-metil-csoport, ahol

$m=0-2$, valamint

$X = -NCH_3, -CH_2, S, -SO$ vagy $-SO_2$.

Ezen túlmenően a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek magukban foglalják az ismert módszerekkel, szerves vagy szervetlen savakkal készült, gyógyászatiilag megfelelő, nem toxikus savaddíciós sókat is. Ezen sók alkalmazhatók a szabad bázis helyett. Ezen savaddíciós sók képzéséhez alkalmazható megfelelő savak közül példaként említjük meg a maleinsavat, fumársavat, benzoetsavat, aszkorbinsavat, pamoetsavat, borostyánkőssavat, biszmetilént, szalicilsavat, metánszulfonsavat, etándiszulfonsavat, ecetsavat, propionsavat, borkőssavat, citromsavat, glükonsavat, aszparaginsavat, sztearinsavat, palmitinsavat, itakonsavat, glikolsavat, p-amino-benzoetsavat, glutaminsavat, benzolszulfaminsavat, foszforsavat, hidrogén-bromidot, kénsavat, hidrokloridot, valamint salétromsavat és hasonlókat.

Jelen találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek lehetséges tautomerjeit, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, polimorf alakjait, amelyek azonos hatást mutatnak.

A találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó és M. tuberculosis kezelésére adható gyógyászati készítményeket is. Ezen készítmények hatásos mennyiségben tartalmazznak (I) általános képletű vegyületet, vagy e vegyület tautomerjeit, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, gyógyászatilag megfelelő sóit vagy polimorf alakjait, gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal kombinálva és adott esetben segédanyagok jelenlétében.

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületek közül némely előnyös új vegyületet 1-91-ig történő számozással az alábbiakban mutatunk be:

1. 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,
2. 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
3. 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,
4. 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-piridil)-piperazin,
5. 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-pirimidil)-piperazin,
6. 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(difenil-metil)-piperazin,
7. 4-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-piperazinil-2-furil-ke-ton,
8. 5-[(4-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-piperazinil-metil)-2H-
-benzo[d]1,3-dioxolén,
9. 4-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-piperazinil-oxolán-2-il-ke-ton,
10. 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-metil-5-klór-fenil)-piperazin,
11. N-(3-{{4-(4-fluor-fenil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
12. N-(3-{{4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,

13. N-(3-{[4-(2-metoksi-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
14. N-(3-{[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
15. N-(2-metil-5-fenil-3-{[4-benzil-piperazinil]-metil}-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
16. N-(2-metil-3-{[4-metil-piperazinil]-metil}-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
17. N-(3-{[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-
-pirrolil-4-piridil-karboxamid
18. N-[(2-metil-5-fenil-3-(piperidil-metil)-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
19. N-[(2-metil-5-fenil-3-(pirrolidinil-metil)-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
20. N-[2-metil-3-(morfolin-4-il-metil)-5-fenil-pirrolil]-4-piridil-karboxamid,
21. N-(2-metil-5-fenil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
22. N-(3-{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
23. N-(3-{[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
24. N-(3-{[4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-
-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
25. N-(3-{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,
26. N-(3-{[4-(2-metoksi-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,
27. N-(3-{[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,
28. N-(3-{[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,

29. N-(3-{{[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
30. N-(3-{{[4-(difenil-metil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
31. N-(3-{{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
32. N-(3-{{[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
33. N-(3-{{[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
34. N-(3-{{[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
35. N-(3-{{[4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolán-5-il-metil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
36. N-(3-{{[4-(difenil-metil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
37. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
38. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{{[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
39. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{{[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
40. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{{[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
41. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,



42. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
43. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,
44. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,
45. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
46. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,
47. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-piridil)-piperazin,
48. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-difenil-metil)-piperazin,
49. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-2-(4-klór-fenil)-5-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(difenil-metil)-piperazin,
50. 5-[(4-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil})-piperazinil]-metil)-2H-benzo[d]1,3-dioxolén,
51. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,
52. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
53. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il}-metil}-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,
54. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-piridil)-piperazin,
55. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2-fenil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,
56. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2-fenil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,

57. 1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-
-piperazin,
58. 1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
59. 1-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
60. 1-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,
61. 1-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
62. 5-[(4-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-piperazinil)-metil]-2H-
-benzo[d]1,3-dioxolén,
63. 1-[[2-(4-klór-fenil)-5-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
64. 1-[[2-(4-klór-fenil)-5-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-
-piperazin,
65. 1-[[2-(4-klór-fenil)-5-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
66. N-(5-(4-klór-fenil)-3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
67. N-(5-(4-klór-fenil)-3-[[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
68. N-(5-(4-klór-fenil)-3-[[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-pirrolil)-4-
-piridil-karboxamid,
69. N-(5-(4-klór-fenil)-3-[[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil]-2-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
70. N-(3-[[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil]-5-(4-klór-fenil)-2-
-metil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
71. N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,

72. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
73. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-pirrolil)-4-
-piridil-karboxamid,
74. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{4-(2-piridil)-piperazinil}-metil}-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
75. N-(3-{{4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolán-5-il-metil)-piperazinil}-metil}-2-(4-klór-fenil)-
-5-metil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
76. 4-(4-fluor-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
77. 4-(2-metoxi-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
78. 4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
79. 1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
80. [(2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazinil}-metil)-2H-benzo[d]1,3-
-dioxolén,
81. 4-(4-fluor-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
82. 4-(2-metoxi-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
83. 4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
84. 1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
85. 5-({4-[(5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazinil}-metil)-2H-
-benzo[d]1,3-dioxolán,
86. 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-etil-pirrol-3-il}-metil}-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,
87. 4-[2-metil-1,5-difenil-pirrol-3-il]-metil]-1,4-tiazaperhidroin-1-on,
88. 4-[(2-metil-1,5-difenil-pirrol-3-il)-metil]-(1,4-tiazaperhidroin-1,1-dion,
89. N-[5-(4-klór-fenil)-2-metil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-4-piridil-
-karboxamid,

90.2-[3-(hidroxi-metil)-5-metil-2-fenil-4-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-bután-1-
-ol,

91.2-[2-metil-5-fenil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-bután-1-ol.

A fentiekben bemutatott (I) általános képletű vegyületek, ezek gyógyászatilag megfelelő sói, valamint különböző lehetséges tautomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, és polimorf alakjai mind gyógyászatilag hatásos alakok, különösen a mycobaktériális állapotok, mint *Mycobacterium tuberculosis*, gyógyszerekkel szemben rezisztens *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*-intracelluláris komplex, *Mycobacterium fortuitum*, vagy *Mycobacterium kansasii* által előidézett állapotok.

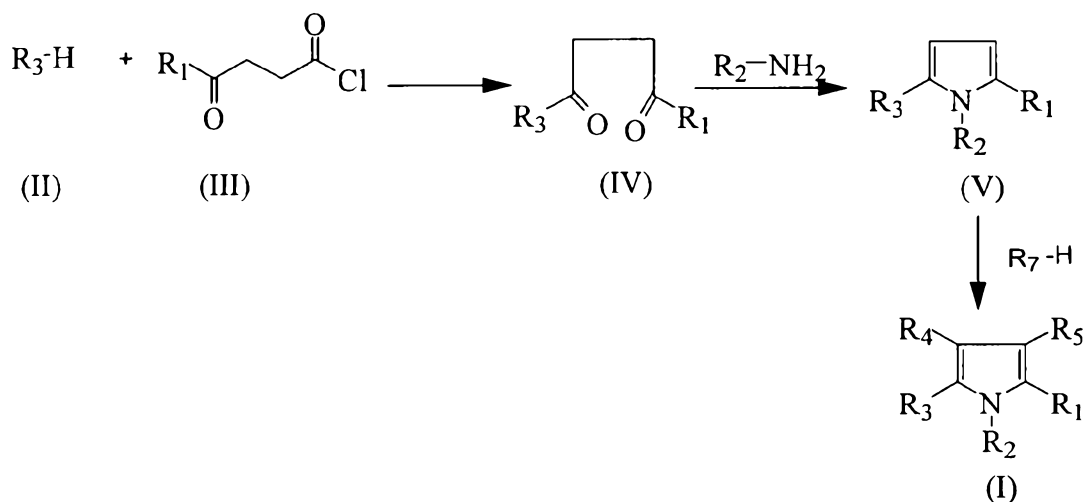
A találmány szerinti gyógyászatilag hatásos (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az alábbiakban bemutatott módszerek bármelyikével:

I. módszer:

Az I. módszer szemlélteti azon (I) általános képletű vegyületek előállítását, amelyek képletében R_1 jelentése $-\text{CH}_3$, R_3 jelentése szubsztituált vagy szubsztituátlan fenil-csoport, továbbá R_2 , R_4 és R_5 jelentése a fentiekben megadottakkal azonos. Ezen módszer szerint úgy járunk el, hogy (II) általános képletű $R_3\text{H}$ vegyületet (III) általános képletű savkloriddal reagáltatunk, AlCl_3 jelenlétében $20-30^\circ\text{C}$ fok közötti hőmérsékleten; a műveletet 1-2 óra hosszat végezzük, amikor is (IV) általános képletű diketon vegyületet kapunk, amit megfelelő amin vegyületekkel ($R_2\text{-NH}_2$) kondenzáltatva, majd szerves oldószer jelenlétében 80 és 120°C közötti hőmérsékleten, 2-3 óra hosszat ciklizálva (V) általános képletű pirrol vegyületekhez

jutunk, ezen vegyületeket Biava M. és munkatársai ismertették [Bioorg. & Med. Chem. Lett., 9, 2983-2988 (1999)]. A (V) általános képletű vegyületeket különböző heterociklusos amin vegyületekkel (R_7H) reagáltatva szerves oldószeres közegben 20 és 30°C közötti hőmérsékleten, mintegy 2-4 óra hosszat, (I) általános képletű vegyületekhez jutunk, amelyek képletében R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fenteikben megadottal azonos.

A kiindulási anyagként alkalmazott (III) általános képletű savklorid vegyületek a szakirodalomból ismertek, e vegyületek előállítása történhet Bui-Hoi N.P. módszere szerint [J. Org. Chem., 25, 390 (1960)].

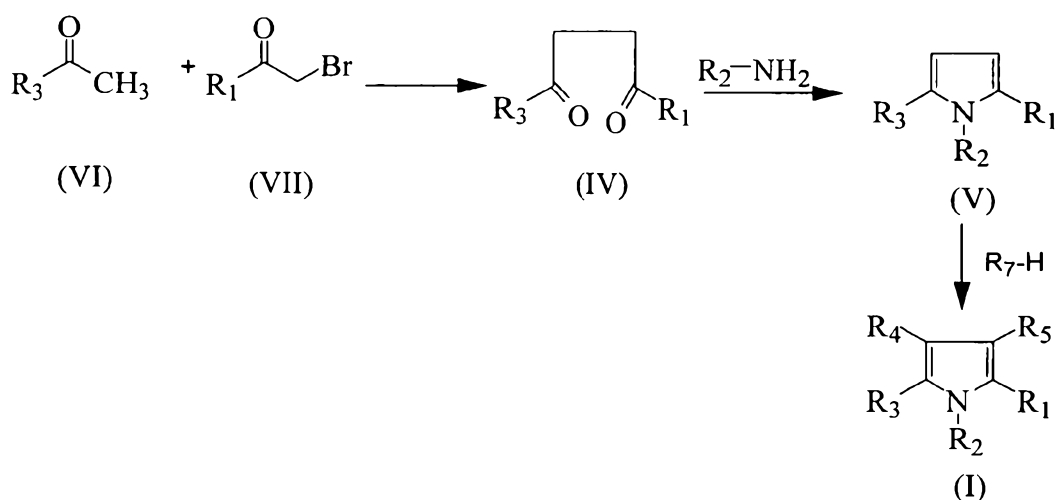


I. reakcióvázlat: (I) általános képletű vegyület előállítása

II. módszer:

A (II) reakcióvázlatban bemutatott módszer szerint úgy járunk el, hogy (VI) általános képletű metil-keon vegyületeket (VII) általános képletű α -bróm-metil-keon

vegyületekkel reagáltunk egy bázis jelenlétében szerves oldószeres közegben 20 és 30°C közötti hőmérsékleten, 2-6 napig, amikor is (IV) általános képletű diketon vegyületeket kapunk; ezeket megfelelő amin vegyületekkel (R_2-NH_2) reagáltatva, majd szerves oldószeres közegben 80 és 120°C közötti hőmérsékleten, 2-3 óra hosszat ciklizálva a megfelelő (V) általános képletű pirrol vegyületekhez jutunk. Az (V) általános képletű vegyületeket különböző aminokkal (R_7-H) reagáltatva szerves oldószeres közegben 20 és 30°C közötti hőmérsékleten 2-4 óra hosszat, (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyek képletében R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése a fentiekben megadottal azonos.



II. reakcióvázlat: (I) általános képletű vegyületek előállítása

A fenti reakcióvázlatok esetében, ahol specifikus bázisokat, savakat, oldószereket, stb. említünk, ott nyilvánvaló, hogy ezek helyett a szakember által ismert egyéb savak, bázisok, oldószerek, és így tovább, is alkalmazhatók. Hasonlóképpen a reakció hőmérséklete és a reakció időtartama az adott körülményekkel összhangban változtatható.

A találmány ismertetésénél specifikus megoldásokat mutattunk be, ami azonban kizárólag a szemléltetés célját szolgálja. A szakember számára nyilvánvaló, hogy számos egyéb megoldás is számításba jöhet, amelyek mind a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az alábbi példák mutatják be, ezek azonban csak a szemléltetés célját szolgálják, és nem tekinthetők a találmány korlátozásaként.

1. példa:

1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin előállítása [(I) általános képlet alá tartozó 3. számú vegyület] az I. módszer szerint

1. lépés: *1-(4-klór-fenil)-pentán-1,4-dion*

29,66 g (0,223 mól) vízmentes alumínium-klorid 154,7 ml klór-benzollal készült, alaposan kevert szuszpenziójához szobahőmérsékleten (25-30°C) 30-35 perc alatt 25,0 g (0,187 mól) 4-oxo-pentanoil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet ugyanezen hőmérsékleten 1 óra hosszat tovább keverjük. A reakcióelegyhez ezután szilárd jeget és 10 ml sósavat adunk, majd a csapadék formájában leváló szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, a szűrletet rotációs bepárlón betöményítve az oldószereket eltávolítjuk. A maradékot 400 ml etil-acetátban föloldjuk, ezen oldatot 2x100 ml vízzel, majd 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. Az így nyert nyers terméket szilikagélen (0,1-0,15 mm) kromatografálva (eluensként kloroform és

hexán 90:10 arányú elegyét alkalmazva) 5,3 g cím szerinti vegyülethez jutunk (hozam: 13,60%).

2. lépés: *1,2-bisz(4-klór-fenil)-5-metil-pirrol*

5,0 g (0,024 mól, 1. lépés szerint előállított) 1-(klór-fenil)-pentán-1,4-dion és 3,33 g (0,026 mól) 4-klór-anilin 5,0 ml benzollal készült elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk (molekulaszűrő jelenlétében vagy Dean Stark féle feltétet alkalmazva). 3 óra eltelte után csökkentett nyomáson a benzolt eltávolítjuk, a maradékot etil-acetátban feloldjuk, az oldatot 2x100 ml vízzel, és 1x50 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. Az így nyert szilárd anyagot hexánnal mosva 2,83 g cím szerinti vegyülethez jutunk (hozam: 39,45%).

3. lépés: *1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin*

1,76 g (0,006 mól, 2. lépés szerint előállított) 1,2-bisz(4-klór-fenil)-5-metil-pirrol 18 ml acetonitrillel készült oldatához keverés közben 1,55 g (0,006 mól) 1-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin-hidroklorid, 0,45 ml (0,006 mól) 40%-os formaldehid és 5,23 ml ecetsav elegyét csepegtetjük. Az adagolás befejezése után a reakció elegyet 3-4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakció elegyet ezután NaOH 20%-os vizes oldatával semlegesítjük, majd 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumot 2x50 ml vízzel, valamint 1x30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert

ledesztilláljuk. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, valamint eluensként etil-acetát és hexán 80:10 arányú elegyét alkalmazva), így 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk (hozam: 66,24%). Op: 165-167°C; MS: m/z 544 (M+1).

^1H NMR(CDCl_3 , δ) : 2,05 (s, 3H, CH_3), 2,77 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,31 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,59 (s, 2H, N-CH_2), 6,34 (s, 1H, H-4), 6,85-7,31 (m, 12H, Ar-H)

2. példa:

N-(3-{{4-(3-trifluor-meti-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid, [az (I) általános képlet alá tartozó 23. számú vegyület] és

N-(3-{{4-(3-trifluor-meti-fenil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid, [az (I) általános képlet alá tartozó 12. számú vegyület] előállítása az 1. módszer szerint

1. lépés: 1-(4-klór-fenil)-pentán-1,4-dion

27,0 g (205,9 mmól) vízmentes alumínium-klorid 126 ml klór-benzollal készült és alaposan elkevert szuszpenziójához szobahőmérsékleten (25-30°C) 30-35 perc alatt 23,0 g (171,6 mmól) oxo-pentanoil-kloridot csepegtetünk. A reakció elegyet ugyanezen hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd szilárd jeget és 10 ml hidroklorid oldatot adunk hozzá. A keletkezett szilárd csapadékot szűrővel elkülönítjük, a szűrletet rotációs bepárlón betöményítve az összes oldószert eltávolítjuk. A maradékot 400 ml etil-acetátban feloldjuk, az oldatot 2x100 ml vízzel, 100 ml telített nátrium-klorid oldatban mossuk, ezután vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó nyers terméket szilikagélen

(0,1-0,15 mm) kromatografáljuk, eluensként kloroformot alkalmazva. Így 8,6 g cím szerinti vegyülethez jutunk (hozam: 24,07%).

2. lépés: *N*-(5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid

6,0 g (28,50 mmól, 1. lépés szerint előállított) 1-(klór-fenil)-pentán-1,4-dion és 4,30 g (31,35 mmól) izonikotinsav-hidrazid 6,0 ml benzollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával molekulaszűrő jelenlétében forraljuk. 2 óra eltelt után csökkentett nyomáson a benzolt eltávolítjuk, a maradékot etil-acetátban feloldjuk, az oldatot 2x100 ml vízzel, valamint 1x50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítjuk (0,1-0,15 mm-es szilikagélt és eluensként 0,2% metanol tartalmú kloroformot alkalmazva); így 3,50 g cím szerinti vegyületet kapunk (39,42%).

3. lépés: *N*-(3-{{4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid [(I) általános képlet alá tartozó 23. számú vegyület] és *N*-(3-{{4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid [(I) általános képlet alá tartozó 12. számú vegyület]

0,300 g (1,083 mmól, 2. lépés szerint előállított) *N*-(5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid 5,0 ml acetonitrillel készült oldatához keverés közben 0,288 g (1,083 mmól) 1-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin-hidroklorid, 0,032 g (1,083 mmól) 40%-os formaldehid és 0,09 ml ecetsav elegyét csepegtetjük. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet

ezután nátrium-hidroxid 20%-os vizes oldatával semlegesítjük, majd 2x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumot 2x25 ml vízzel, 1x20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal történő szárítás után az oldószert ledesztilláljuk. A nyers terméket TLC vizsgálattal ellenőrizve két foltot észleltünk, ezeket oszlopkromatográfiás művelettel szilikagélen (0,1-0,15 mm) egymástól elkülönítettük.

A kevésbé poláros vegyületet 60% etil-acetát/hexán eleggyel eluálva 0,060 g terméket kapunk (hozam: 11,25%); az így nyert vegyület: N-(3-[[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid (23. számú vegyület). Op: 105-107°C; MS: m/z 520 (M+1)

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , δ : 2,14 (s, 3H, CH_3), 2,49 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,12 (4H, bs, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,34 (s, 2H, N-CH_2), 6,03 (s, 1H, H-3), 6,96-6,99 (m, 4H, ArH), 7,09-7,27 (m, 5H, ArH), 7,40 (d, 2H, $\text{J}=6\text{Hz}$, piridilgyűrű), 8,60 (d, 2H, $\text{J}=6\text{Hz}$, piridilgyűrű).

A polárosabb vegyület eluálásához 80% etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva 0,130 g termékhez jutunk (hozam: 24,34%); a kapott termék: N-(3-[[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid (12. számú vegyület). Op: 80-82°C, MS: m/z 520 (M+1)

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , δ : 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,60 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,18 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,41 (s, 2H, N-CH_2), 6,24 (s, 1H, H-4), 6,97-7,03 (4H, m, ArH), 7,22-7,29 (m, 5H, ArH), 7,53 (d, 2H, $\text{J}=6\text{Hz}$, piridilgyűrű), 8,50 (bs, 1H, $\text{NH D}_2\text{O}$ cserélhető), 8,70 (d, 2H, $\text{J}=6\text{Hz}$, piridilgyűrű).

3. példa:

1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-etil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-meti-fenil)-piperazin előállítása [(I) általános képlet alá tartozó 86-os számú vegyület] a II-es módszer szerint

1. lépés: 1-(4-klór-fenil)-hexán-1,4-dion

3,71 g (27,2 mmól) vízmentes cink-kloridot gömblombikba töltünk, majd 250-350°C hőmérsékleten vákuumban 15 percig tartva megömlesztjük és így szárítjuk. A cink-kloridot vákuumban szobahőmérsékletre lehűtjük, majd egymást követően 15 ml benzolt, 2,7 ml (19,42 mmól) trietil-amint és 1,83 ml (19,42 mmól) terc-butanolt adunk hozzá. Az elegyet mindaddig keverjük, amíg a cink-klorid teljes mértékben fel nem oldódik (mintegy 2 óra alatt), ezután egymást követően 3,0 g (19,42 mmól) 1-(4-klór-fenil)-etán-1-ont és 2,05 g (13,6 mmól) 1-bróm-bután-2-ont adunk hozzá. Az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd szobahőmérsékleten 4 napig állni hagyjuk, ezután 5%-os vizes kénsav oldattal meghígítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, ezt 2x50 ml vízzel, majd 1x25 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, és ledesztilláljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel szilikagélen (0,1-0,15 mm) tisztítjuk (eluensként kloroformot alkalmazva); így 2,30 g cím szerinti vegyülethez jutunk (hozam: 75,63%).

2. lépés: 1,2-bisz(4-klór-fenil)-5-etil-pirrol

2,10 g (9,35 mmól, 1. lépés szerinti előállított) 1-(4-klór-fenil)-hexán-1,4-dion, 1,31 g (10,29 mmól) 4-klór-anilin és 0,321 g (1,80 mmól) p-toluolszulfonsav 5,0 ml toluollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával molekulaszűrő jelenlétében vagy

Dean Stark feltét alkalmazásával forraljuk. A reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük, 3 óra eltelte után a toluolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 200 ml etil-acetátban feloldjuk, az oldatot 2x75 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd ezt követően 2x50 ml vízzel és 1x25 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. Az így nyert szilárd anyagot hexánnal mosva 2,39 g cím szerinti vegyülethez jutunk (hozam: 81%).

3. lépés: *1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-etil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin*

1,20 g (3,80 mmól, 2. lépés szerint előállított), 1,2-bisz(4-klór-fenil)-5-etil-pirrol 15 ml acetonitrillel készült oldatához keverés közben 1,01 g (3,80 mmól) 1-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin-hidroklorid, 0,114 g (3,80 mmól) 40%-os formaldehid és 3,6 ml ecetsav elegyét csepegtetjük. Az adagolás befejeződése után a reakció elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. A reakció elegyet ezután nátrium-hidroxid 20%-os vizes oldatával semlegesítjük, majd 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumot 2x50 ml vízzel és 1x30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. Az így nyert nyers terméket kromatográfiás művelettel szilikagélen tisztítva (eluensként etil-acetát/és hexán 80:10 arányú elegye szolgál) 1,05 g 1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-etil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazint kapunk [(I) általános képlet alá tartozó 86-os számú vegyület.] MS: m/z 365 (M+1)

^1H NMR (CDCl_3 , δ : 1,05 (t, 3H, CH_3), 2,66 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$, CH_2CH_3), 2,98-3,10 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,50-3,55 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,94 (s, 2H, N-CH_2), 6,50 (s, 1H, H-4), 7,20-7,38 (m, 12H, ArH).

4. példa:

1. általános képlet alá tartozó 3-as számú vegyület hidroklorid sójának előállítása

1,1 g 3-as számú vegyületet (az 1. példa 3-as lépése szerint előállítva) keverés közben 3 ml diklór-metánban feloldunk. Ezen elegyhez keverés közben 10°C hőmérsékleten 295,22 mg (8,08 mmól, 1,3 ml, 4 equivalens) etanollal készült, 6,43 mól/l koncentrációjú HCl oldatot csepegtetünk. A reakció elegyet ezután további 2 percig keverjük, majd 10 ml dietil-éterrel meghígítjuk. Ugyanezen hőmérsékleten a keverést további 15 percig folytatjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson ledesztillálva és a keletkezett szilárd anyagot vákuumszárító szekrényben 1 óra hosszat szárítva 1,22 g cím szerinti hidroklorid sóhoz jutunk. Op: $140\text{-}142^\circ\text{C}$

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$, δ : 2,03 (s, 3H, CH_3), 3,10 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,91 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 4,17 (s, 2H, N-CH_2), 6,57 (s, 1H, H-4), 6,91-7,48 (m, 12H, ArH).

5. példa:

Az (I) általános képlet alá tartozó 12-es számú vegyület hidroklorid sójának előállítása

0,405 g 12-es számú vegyületet (a 2. példa 3. lépése szerint előállítva) keverés közben 0,5 ml dietil-éter és 0,5 ml diklór-metán elegyében feloldunk. Ezen elegyhez 10°C hőmérsékleten keverés közben éterrel készült, 1,20 mól/l koncentrációjú HCl

oldatot (142,35 mg, 3,90 mmól, 3,25 ml, 5 equivalens) csepegtetünk. A reakcióelegyet további 2 percig keverjük, majd 10 ml dietil-éterrel meghígítjuk. A keverést ugyanezen hőmérsékleten további 15 percig folytatjuk. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson ledesztillálva, és a keletkezett szilárd anyagot vákuumszáritó szekrényben 1 óra hosszat szárítva 0,428 g cím szerinti hidroklorid sóhoz jutunk. Op: 174-176°C

^1H NMR (DMSO d_6 , δ : 2,10 (s, 3H, CH_3), 3,15 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 3,84 (bs, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 4,13 (s, 2H, N-CH_2), 6,47 (s, 1H, H-4), 7,00-7,38 (m, 8H, ArH), 7,85 (d, 2H, $\text{J}=6\text{Hz}$, piridilgyűrű), 8,76 (d, 2H, $\text{J}=6\text{Hz}$, piridilgyűrű).

A fent ismertetett módszerek valamelyikével előállított találmány szerinti vegyületeket az alábbi példában mutatjuk be.

6. példa:

Az 1-3. példákban ismertetett módszer szerint eljárva állítottuk elő az (I) általános képlet alá tartozó 1-2, 4-11, 13-22, 24-85, és 87-91. számú vegyületeket; e vegyületek jellemző adatait az alábbiakban ismertetjük:

1. 1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,
Op: 193-195°C, MS: m/z 494 ($\text{M}+1$)
2. 1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
Op: 140-142°C, MS: m/z 506 ($\text{M}+1$)
4. 1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
Op: 152-154°C, MS: m/z 477 ($\text{M}+1$)

5. 1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-pirimidil)-piperazin,
Op: 184-185°C, MS: m/z 478 (M+1)
6. 1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(difenil-metil)-piperazin,
Op: 188-190°C, MS: m/z 566 (M+1)
7. 4-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-piperazinil-2-furil-ke-ton,
Op: 84-86°C, MS: m/z 494 (M+1)
8. 5-[(4-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-piperazinil-metil)-2H-
-benzo[d]1,3-dioxolén, Op: 135-137°C, MS: m/z 534 (M+1)
9. 4-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-piperazinil-oxolán-2-il-ke-ton,
Op: 150-152°C, MS: m/z 498 (M+1)
10. 1-[[1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metil-5-klór-fenil)-piperazin,
Op: 156-158°C, MS: m/z 524 (M+1)
11. N-(3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid, Op: 98-100°C, MS: m/z 470 (M+1)
13. N-(3-[[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid, Op: 125-128°C, MS: m/z 482 (M+1)
14. N-(3-[[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
Op: 93-95°C, MS: m/z 453 (M+1)
15. N-(2-metil-5-fenil-3-[[4-benzil-piperazinil]-metil]-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
Op: 87-89°C, MS: m/z 466 (M+1)
16. N-{2-metil-3-[(4-metil-piperazinil)-metil]-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
MS: m/z 390 (M+1)
17. N-(3-[[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil])-2-metil-5-fenil-
-pirrolil-4-piridil-karboxamid, Op: 95-97°C, MS: m/z 510 (M+1)

18. N-[(2-metil-5-fenil-3-(piperidil-metil)-pirrolil]-4-piridil-karboxamid, Op: 98-100°C, MS: m/z 376 (M+1)
19. N-[(2-metil-5-fenil-3-(pirrolidinil-metil)-pirrolil]-4-piridil-karboxamid, Op: 72-73°C, MS: m/z 361 (M+1)
20. N-[2-metil-3-(morfolin-4-il-metil)-5-fenil-pirrolil]-4-piridil-karboxamid, Op: 160-162°C, MS: m/z 377 (M+1)
21. N-(2-metil-5-fenil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-4-piridil-karboxamid, Op: 87-89°C, MS: m/z 393 (M+1)
22. N-(3-{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid, Op 98-99°C, MS: m/z 470 (M+1)
24. N-(3-{[4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolán-5-il-metil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid, Op: 96-98°C, MS: m/z 510 (M+1)
25. N-(3-{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 80-82°C, MS: m/z 471 (M+1)
26. N-(3-{[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 76-78°C, MS: m/z 483 (M+1)
27. N-(3-{[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 83-85°C, MS: m/z 521 (M+1)
28. N-(3-{[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 119-121°C, MS: m/z 454 (M+1)
29. N-(3-{[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 186-188°C, MS: m/z 511 (M+1)
30. N-(3-{[4-(difenil-metil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 91-93°C, MS: m/z 543 (M+1)

31. N-(3-{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 200-202°C, MS: m/z 471 (M+1)
32. N-(3-{[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 74-76°C, MS: m/z 483 (M+1)
33. N-(3-{[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 231-233°C, MS: m/z 521 (M+1)
34. N-(3-{[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 208-210°C, MS: m/z 454 (M+1)
35. N-(3-{[4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolán-5-il-metil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 81-83°C, MS: m/z 511 (M+1)
36. N-(3-{[4-(difenil-metil)-piperazinil]-metil}-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 95-97°C, MS: m/z 543 (M+1)
37. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 110-112°C, MS: m/z 505 (M+1)
38. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 100-102°C, MS: m/z 517 (M+1)
39. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 96-98°C, MS: m/z 555 (M+1)
40. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 104-106°C, MS: m/z 488 (M+1)
41. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 202-204°C, MS: m/z 505 (M+1)
42. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 96-98°C, MS: m/z 517 (M+1)

43. N-(2-(4-klór-fenil)-3-([4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil)-5-metil-pirrolil)-
-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 226-228°C, MS: m/z 555 (M+1)
44. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil)-4-(4-fluor-fenil)-
-piperazin, Op: 132-134°C, MS: m/z 496 (M+1)
45. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil)-4-(2-metoxi-fenil)-
-piperazin, Op: 65-67°C, MS: m/z 508 (M+1)
46. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil)-4-(3-trifluor-metil-
-fenil)-piperazin, Op: 112-114°C, MS: m/z 546 (M+1)
47. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil)-4-(2-piridil)-
-piperazin, Op: 124-126°C, MS: m/z 479 (M+1)
48. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil)-4-(4-difenil-metil)-
-piperazin, Op: 70-72°C, MS: m/z 568 (M+1)
49. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-2-(4-klór-fenil)-5-metil-pirrol-3-il]-metil)-4-(difenil-metil)-
-piperazin, Op: 76-78°C, MS: m/z 568 (M+1)
50. 5-([4-([1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil)-piperazinil]-
-metil)-2H-benzo[d]1,3-dioxolén, MS: m/z 536 (M+1)
51. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil)-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,
Op: 140-142°C, MS: m/z 462 (M+1)
52. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
Op: 64-66°C, MS: m/z 474 (M+1)
53. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil)-4-(3-trifluor-metil-fenil)-
-piperazin, Op: 122-124°C, MS: m/z 512 (M+1)
54. 1-([1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil)-4-(2-piridil)-piperazin,
Op: 144-146°C, MS: m/z 445 (M+1)

55. N-(5-(4-klór-fenil)-3-{{4-(2-piridil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 104-106°C, MS: m/z 488 (M+1)
56. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{4-(4-fluor-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 202-204°C, MS: m/z 505 (M+1)
57. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 96-98°C, MS: m/z 517 (M+1)
58. N-(2-(4-klór-fenil)-3-{{4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil}-metil}-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid, Op: 226-228°C, MS: m/z 555 (M+1)
59. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-flour-fenil)-piperazin, Op: 132-134°C, MS: m/z 496 (M+1)
60. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin, Op: 65-67°C, MS: m/z 508 (M+1)
61. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin, Op: 112-114°C, MS: m/z 546 (M+1)
62. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-piridil)-piperazin, Op: 124-126°C, MS: m/z 479 (M+1)
63. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-difenil-metil)-piperazin, Op: 70-72°C, MS: m/z 568 (M+1)
64. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-2-(4-klór-fenil)-5-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(difenil-metil)-piperazin, Op: 76-78°C, MS: m/z 568 (M+1)
65. 5-{{4-{{1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-piperazinil}-metil}-2H-benzo[d]1,3-dioxolén, MS: m/z 536 (M+1)
66. 1-{{1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-flour-fenil)-piperazin, Op: 140-142°C, MS: m/z 462 (M+1)

67. 1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
Op: 64-66°C, MS: m/z 474 (M+1)
68. 1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-
-piperazin, Op: 122-124°C, MS: m/z 512 (M+1)
69. 1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
Op: 144-146°C, MS: m/z 445 (M+1)
70. N-(3-[[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil]-5-(4-klór-fenil)-2-
-metil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid, Op: 69-71°C, MS: m/z 544 (M+1)
71. N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid, Op: 70-72°C, MS: m/z 504 (M+1)
72. N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid, Op: 92-94°C, MS: m/z 516 (M+1)
73. N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-
-piridil-karboxamid, Op: 144-146°C, MS: m/z 554 (M+1)
74. N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid, MS: m/z 487 (M+1)
75. N-(3-[[4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolán-5-il-metil)-piperazinil]-metil]-2-(4-klór-fenil)-
-5-metil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid, Op: 65-67°C, MS: m/z 544 (M+1)
76. 4-(4-fluor-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
Op: 126-128°C, MS: m/z 427 (M+1)
77. 4-(2-metoxi-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
Op: 92-94°C, MS: m/z 439 (M+1)
78. 4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il]-metil]-piperazin,
Op: 106-108°C, MS: m/z 477 (M+1)

79. 1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
Op: 128-130°C, MS: m/z 410 (M+1)
80. [(2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazinil)-metil)-2H-benzo[d]1,3-dioxolén, MS: m/z 467 (M+1)
81. 4-(4-fluor-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
MS: m/z 427 (M+1)
82. 4-(2-metoxi-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
Op: 120-122°C, MS: m/z 439 (M+1)
83. 4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
MS: m/z 477 (M+1)
84. 1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
MS: m/z 410 (M+1)
85. 5-({4-[(5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazinil)-metil)-2H-benzo[d]1,3-dioxolán, MS: m/z 467 (M+1)
87. 4-[2-metil-1,5-difenil-pirrol-3-il)-metil]-1,4-tiazaperhidroin-1-on,
Op: 135-137°C, MS: m/z 439 (M+1)
88. 4-[(2-metil-1,5-difenil-pirrol-3-il)-metil]-1,4-tiazaperhidroin-1,1-dion,
Op: 140-142°C, MS: m/z 381 (M+1)
89. N-[5-(4-klór-fenil)-2-metil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-4-piridil-karboxamid, Op: 220-222°C, MS: m/z 439 (M+1)
90. 2-[3-(hidroxi-metil)-5-metil-2-fenil-4-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-bután-1-ol, Op: 102-104°C, MS: m/z 375 (M+1)
91. 2-[2-metil-5-fenil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-bután-1-ol,
Op: 90-92°C, MS: m/z 345 (M+1).

Mikrobiológia: Farmakológiai vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületek antimycobaktériális hatását ellenőriztük az alábbi példákban bemutatott szaporodás gátló BACTEC 460 TB rendszerű vizsgálattal, valamint in vitro körülmények között végzett agar hígítási módszerrel.

Az in vitro körülmények között végzett szaporodás gátlás és agar hígítási vizsgálatokkal meghatároztuk a minimális inhibitor koncentrációt (MIC); az eredményeket az alábbiakban mutatjuk be; ezekből kitűnik, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek lényegesen alacsonyabb MIC értékkel rendelkeznek az *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. fortuitum* és *M. kansasii* törzsekkel szemben, mint az ismert vegyületek. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek ezen kívül gátolják a gyógyszerekkel szemben rezisztens *M. tuberculosis* törzs szaporodását. Az alábbi példákban bemutatunk ezen kívül egy módszert is, amelynek segítségével az egerekben kísérleti úton előidézett tuberculosist kezeljük. A találmány szerinti vegyületek már alacsonyabb dózisban kedvezőbb eredményeket biztosítanak, mint az ismert gyógyszerek, mint az izoniazid. A találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók orális úton gyógyászati készítmények formájában.

Szaporodás gátlás vizsgálata in vitro körülmények között:

A találmány szerinti vegyületeknek a *Mycobacterium* fajták szaporodására kifejtett gátló hatását BACTEC 460 TB rendszerrel határoztuk meg. Referencia törzsként *M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294-es számú törzset alkalmaztunk, a tenyésztést Middlebrook 7H9 tápközegben végeztük, a tápközeg 10% ADC kiegészítő anyagot tartalmazott; a vizsgálat 150 fordulat/perc sebességű rotációs rázó berendezéssel

történt 7 napig 37°C hőmérsékleten. A tenyészet zavarosságát 1,0 Mc farland értékre állítottuk be. A Middlebrook 7H12B tenyésztő csövekben lévő tápközeget 0,1 ml, 1,0 Mc farland értékre beállított *M. tuberculosis* tenyészzel oltottuk be. A kontroll csövekbe a kiinduláshoz alkalmazott inoculum százszoros hígításából 0,1 ml tenyészetet vittünk be. Minden egyes vizsgálati vegyületből külön-külön 1 mg/ml koncentrációjú törzsoldatot készítettünk DMSO-t alkalmazva, steril csövekben. A vegyületeket azután tovább hígítottuk 25 µg/100 µl-re. Ezen oldatokból 0,1 ml-t vittünk be a mycobakteriális tenyészetet tartalmazó 7H12B jelzésű csövekben, így a vizsgálati oldatban a vegyület végső koncentrációja 6,25 µg/ml volt. A csövek kupakját minden esetben izopropil-alkohollal tisztítottuk és állványon tároltuk. Ezt követően az üveg csöveket rázás nélkül 37°C hőmérsékleten inkubáltuk. Az üveg csöveket ezután BACTEC rendszerrel olvastuk le naponta mindaddig, amíg a kontroll üvegcsövek esetében a > 30 értéket el nem értük. Amikor a kontroll üvegcsében a GI értéke a 30-at elérte, meghatároztuk minden egyes vizsgálati csőben és kontroll csőben a ΔGI értékét ($GI = GI_{(n)} - GI_{(n-1)}$). Amennyiben a vizsgálati csőben a ΔGI értéke alacsonyabb a kontroll csőben mért értéknél, úgy a tenyészet kedvezően reagált a vizsgálati vegyületre.

Az I. táblázat tünteti fel az (I) általános képletű vegyületek in vitro hatását az érzékeny és rezisztens *M. tuberculosis* törzsekkel szemben.

I. T á b l á z a t

sor-szám	vegyület száma	szaporodás gátlása a 27294 M.tuberculosis esetében	MIC (µg/ml)		
			27294 M.tuberculosis esetén	klinikai izolátumok esetén	
				érzékeny	rezisztens
01	1	+	0.5	0.5-2.0	2.0-4.0
02	89	+	1.0	2.0-8.0	4.0-8.0
03	6	-	ND		
04	2	+	0.25	0.125-0.25	0.25-1.0
05	4	+	0.5	0.25-1.0	0.5-4.0
06	7	+	4.0	1.0-4.0	2.0-4.0
07	8	+	1.0	0.5-1.0	1.0-4.0
08	10	+	1.0	1.0-2.0	1.0-4.0
09	3	+	0.125	0.125-0.25	0.25-0.5
10	9	-	ND		
11	5	+	0.25	0.5-1.0	0.5-2.0
12	21	+	0.5	0.5-1.0	1.0-4.0
13	87	+	8.0	8.0-16.0	8.0->16.0
14	88	+	0.5	1.0-4.0	2.0-8.0
15	14	+	4.0	4.0-8.0	4.0-8.0
16	90	-	>16.0	>16.0	>16.0
17	91	+	4.0	4.0-8.0	8.0->16.0
18	13	+	0.5	0.5-2.0	1.0-2.0
19	22	+	2.0	2.0-4.0	2.0-4.0
20	11	+	1.0	0.5-1.0	0.5-2.0
21	23	+	0.25	0.25-1.0	0.25-1.0
22	12	+	0.25	0.25-0.5	0.5-1.0
23	46	+	2.0	2.0-4.0	4.0-16.0
24	48	+	>16.0	>16.0	>16.0
25	47	+	0.25	0.25-1.0	1.0-4.0
26	44	+	1.0	1.0-2.0	2.0-4.0
27	45	+	0.5	0.5-2.0	4.0->16.0
28	50	+	2.0	2.0-4.0	4.0-16.0
29	24	+	8.0	4.0->16.0	4.0->16.0
30	17	+	2.0	2.0-4.0	4.0-8.0
31	18	-	ND		
32	19	-	16.0	8.0->16.0	>16.0
33	20	+	2.0	1.0-4.0	4.0-8.0
34	16	+	2.0	2.0-4.0	4.0-16.0
35	15	+	0.5	0.5-1.0	4.0-8.0
36	60	+	4.0	2.0-8.0	4.0-16.0
37	62	+	>16.0	>16.0	>16.0
38	25	+	2.0	2.0-4.0	4.0
39	32	-	>16.0	>16.0	>16.0
40	26	+	1.0	2.0	4.0-16.0
41	33	+	2.0	2.0-8.0	4.0-8.0
42	27	+	2.0	1.0-4.0	8.0
43	36	+	0.5	0.5-1.0	1.0-4.0
44	30	+	2.0	2.0-4.0	4.0-16.0

I. Táblázat folytatása

45	34	+	16.0	16.0-16.0	>16.0
46	28	-	2.0	1.0-4.0	4.0-16.0
47	35	+	>16.0	>16.0	>16.0
48	29	+	>16.0	>16.0	>16.0
49	41	-	>16.0	>16.0	>16.0
50	37	-	16.0	8-16.0	16->16.0
51	43	-	>16.0	>16.0	>16.0
52	39	+	4.0	4.0-8.0	8.0->16.0
53	42	+	8.0	8.0	8.0->16.0
54	38	-	>16.0	>16.0	>16.0
55	55	-	>16.0	>16.0	>16.0
56	51	-	>16.0	>16.0	>16.0
57	56	+	8.0	8.0	8.0-16.0
58	52	+	8.0	8.0	8.0-16.0
59	57	+	>16.0	>16.0	>16.0
60	53	-	>16.0	>16.0	>16.0
61	58	+	8.0	8.0	8.0-16.0
62	54	+	2.0	4.0	4.0
63	64	-	>16.0	>16.0	>16.0
64	61	+	4.0	4.0-8.0	4.0-8.0
65	59	-	>16.0	>16.0	>16.0
66	63	+	8.0	4.0-8.0	4.0-16.0
67	Isoniazid	+	0.25	0.125-0.25	8.0->16.0
68	Rifampin	+	0.25	0.25	4.0-16.0

A II. táblázat tünteti fel az (I) általános képletű vegyületeknek a különböző fajtájú Mycobacteriumokkal szemben mutatott MIC értékeit.

II. Táblázat

sor-szám	vegyület száma	MIC (µg/ml)				
		M. tuberculosis		M. avium intracellulare komplex (n = 13)	M. fortuitum (n = 8)	M. kansasii (n = 2)
		érzékeny (n = 17)	rezisztens (n = 26)			
1	2	0.125-0.25	0.25-1.0	4.0-8.0	8.0-16.0	8.0
2	3	0.125-0.25	0.25-0.5	4.0-8.0	4.0-8.0	4.0
3	5	0.5-1.0	1.0-2.0	4.0-8.0	8.0-16.0	8.0
4	Isoniazid	0.25	8.0->16.0	8.0->16.0	>16.0	>16.0

n: a vizsgált törzsek száma

In vitro agar hígítási vizsgálat:

A találmány szerinti vegyületeknek a *Mycobacterium* törzsekkel szemben mutatott MIC értékét referencia agar hígítási módszerrel határoztuk meg, az NCCLS-M24-T2 ajánlások szerint. A vegyületeket DMSO-ban feloldottuk, majd kétszeres hígítással mindegyik vegyületből 10 hígítássorozatot készítettünk. A vizsgálati vegyületek megfelelő térfogatát Middlebrook 7H10 agar közeget tartalmazó két-két lemezre visszük fel, ahol az agar közeg 10% Middlebrook kiegészítő oleinsav-albumin-dextróz katalázzal van elegyítve (OADC), a vizsgálati koncentráció 0,03 µg/ml és 16 µg/ml között van. A vizsgálathoz használt mikroorganizmusokat (*Mycobacterium* törzsek) Middlebrook 7H9 tápközegben szaporítjuk, ahol a tápközeg 0,05% Tween-80-t és 10% ADC kiegészítőt tartalmaz. A tápközegeket hét napig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk, majd a zavarosságot 1,0 Mc farland standard értékre állítjuk; a mikroorganizmust tovább hígítjuk tízszeresre, ehhez 0,10 % Tween-80 tartalmú steril nátrium-klorid-oldatot alkalmazunk. Az így nyert mycobaktériális szuszpenziót gyógyszerrel kiegészített 7H10 tápközeg tartalmú Petri-csészékbe visszük (3-5 µl/folt). A csészéket lezárjuk, majd 3-4 hétig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk egyenes helyzetben. A MIC érték a gyógyszer azon legnagyobb hígítását jelenti, amely a vizsgált mikroorganizmus szaporodását teljes mértékben gátolja. A vizsgált törzsekhez tartozott 10 olyan klinikai izolátum, amelyek általában érzékenynek mutatkoztak az ismert tuberkulózis elleni szerekkel szemben, és 10 olyan törzs, amelyek egy vagy több standard tuberkulózis ellenes gyógyszerrel szemben rezisztenciát mutattak. A vizsgálatokhoz minden esetben megfelelő referencia törzseket és összehasonlító gyógyszereket is alkalmaztunk.

In vivo vizsgálatok:

A találmány szerinti vegyületek hatását a tüdő tuberkulózis egér-modell segítségével is értékeltük. *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv tenyészeteket szaporítottunk Middlebrook 7H9 tápközegben, ahol ez 0,05% Tween-80-at, és 10% ADC kiegészítő anyagot tartalmazott; a vizsgálati tenyészetet 150 fordulat/perc sebességgel rotációs rázó gépen tartottuk 37°C hőmérsékleten 7 napig. Az állatok beoltására szánt folyékony tenyészeteket rövid ideig ultrahangos kezelésnek vetettük alá a csomók eltüntetése érdekében, majd 7H9 tápközeggel megfelelően hígítást végezve 1×10^7 CFU/0,2 ml koncentrációjú közeghez jutunk. A vizsgálatokhoz 4 hetes hím Swiss albínó egereket alkalmazunk, amely egereket patogénmentes 3-as biztonsági szintű környezetben tartunk mikroizolátor ketrecekben. A fertőzéshez 0,2 ml csomómentesített *M. tuberculosis* szuszpenziót használunk, ezen térfogatot intravénásan adjuk az állatok (kaudális) farok vénájába. A fertőzést követően az egereket találomra 6-6 állatból álló csoportokra osztjuk.

Egy nappal a fertőzést követően kezdjük el a kezelést. A kezeléshez a 3-as számú vegyületet 50%-os polietilén-glikolban [400(PEG-400)] feloldjuk, és ezzel hígítjuk; az izoniazidot steril vízben oldjuk. A gyógyszer oldatokat minden reggel kezelést megelőzően készítjük el. A kezelést 4 hétig, hetente 5 napon át folytatjuk. A kezeléshez használt szereket szondán adjuk be; a dózis: 50, 25, 12,5 mg/kg testtömeg. A fertőzött, de kezeletlen egerek egy-egy kontroll-csoportját a kezelés kezdetén (korai kontroll) és a kezelési periódus végén (késői kontroll) megöljük. Az egereket az utolsó gyógyszer dózis beadását követő 3-5 napon a nyak kicsavarásával áldozzuk fel. A vizsgálatra szánt szerveket, így a lépét és a jobb tüdőt aseptikusan eltávolítjuk, majd szövet-homogenizáló készülékben homogenizáljuk. A

homogenizátumból legalább négy sorozat tízszeres hígítást készítünk 7H9 tápközeg alkalmazásával, majd ezeket szelektív Middlebrook 7H11 agar lemezekre visszük fel 2-2 párhuzamost készítve. A lemezeket 4 hétig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk, majd ezután kolóniaszámlálást végzünk. A csíráképes sejtek számát Log_{10} értékre számítjuk át. Azokat a vegyületeket, amelyek a korai kontroll adatokhoz viszonyítva a csíráképes sejtek számát 2 log_{10} mértékben csökkentik, jelentős hatásúnak tekintjük.

A III. táblázat szemlélteti az (I) általános képlet alá tartozó 3-as számú vegyület in vivo körülmények között mutatott hatását az *M. tuberculosis* ATCC 27294^a-val fertőzött svájci albínó egerekkel végzett vizsgálat esetén.

III. T á b l á z a t

sor-szám	hatóanyag és dózis ^b (mg/kg nap ⁻¹) vagy csoport	CFU átlag Log_{10} értéke		csökkenés értéke átlag Log_{10} -ben kifejezve ^c	
		tüdő	lép	tüdő	lép
1.	3. számú vegyület				
	50 mg/kg	1.97	1.94	2.51	2.64
	25 mg/kg	2.13	2.07	2.35	2.29
	12,5 mg/kg	2.63	2.6	1.85	2.03
2.	izoniazid				
	50 mg/kg	1.95	2.12	2.53	2.51
	25 mg/kg	2.16	2.21	2.36	2.27
	12,5 mg/kg	2.93	2.91	1.55	1.72
3.	fertőzött korai kontroll	4.48	4.63		
4.	fertőzött késői kontroll	6.68	6.67		

a- Log_{10} inokulálás: 7,00 mycobacterium

b- az egerek 4 hétig hetente 5 napon keresztül kapnak kezelést; az 1. naptól a 28-ig

c- a korai kontrollhoz viszonyított, a CFU szám átlag Log_{10} értékében mutatkozó differencia.

A IV. táblázatban mutatjuk be az (I) általános képlet alá tartozó 3. számú vegyület in vivo körülmények között észlelt hatását *M. tuberculosis* H₃₇Rv-vel fertőzött egér

állatmodell alkalmazása esetén, ahol is az állatokat a fertőzést követően 14 napig kezeltük; a táblázat feltünteti az izoniaziddal kapott eredményeket is.

IV. T á b l á z a t

sor-szám	hatóanyag és dózis ^b (mg/kg nap ⁻¹) vagy csoport	CFU átlag Log ₁₀ értéke		csökkenés értéke átlag Log ₁₀ -ben kifejezve ^c	
		tüdő	lég	tüdő	lég
1.	3. számú vegyület				
	50 mg/kg	2.74+0.36	2.78+0.32	2.85	3.17
	25 mg/kg	2.87+0.15	2.83+0.29	2.72	3.12
	12,5 mg/kg	4.18+0.38	4.41+0.26	1.41	1.54
2.	izoniazid				
	50 mg/kg	2.97+0.46	2.89+0.27	2.62	3.06
	25 mg/kg	3.19+0.6	3.08+0.44	2.4	2.87
	12,5 mg/kg	4.56+0.24	4.93+0.42	1.03	1.02
3.	fertőzött korai kontroll	5.59+0.29	5.95+0.42		
4.	fertőzött késői kontroll	7.3+0.2	7.27+0.42		

a- Log₁₀ inokulálás: 7,00 mycobacterium

b- az egerek 4 hétig hetente 5 napon keresztül kapnak kezelést; az 1. naptól a 28-ig

c- a korai kontrollhoz viszonyított, a CFU szám átlag Log₁₀ értékében mutatkozó differencia.

Az V. táblázat mutatja be az (I) általános képlet alá tartozó 3. számú vegyületnek az M tuberculosis-sal (rezisztens törzs) szemben észlelt in vivo hatását, ahol egér állatmodellt alkalmaztunk; a fertőzést követő első napon kezdtük a kezelést; a táblázat foglalja össze az izoniaziddal való összehasonlítás eredményeit is.

V. Táblázat

sor-szám	hatóanyag és dózis ^b (mg/kg nap ⁻¹) vagy csoport	CFU átlag Log ₁₀ értéke		csökkenés értéke átlag Log ₁₀ -ben kifejezve ^c	
		tüdő	lég	tüdő	lég
1.	3. számú vegyület				
	50 mg/kg	1.99+0.3	1.97+0.4	2.48	2.66
	25 mg/kg	2.3+0.17	2.2+0.31	2.17	2.43
	12,5 mg/kg	2.98+0.5	2.91+0.4	1.49	1.72
2.	izoniazid				
	50 mg/kg	4.43+0.5	4.7+0.31	0.04	-0.07
	25 mg/kg	5.12+0.6	5.43+0.5	-0.65	-0.8
	12,5 mg/kg	5.8+0.4	5.79+0.4	-1.33	-1.16
3.	fertőzött korai kontroll	4.47+0.31	4.63+0.21		
4.	fertőzött késői kontroll	6.39+0.5	6.23+0.21		

a- Log₁₀ inokulálás: 7,00 mycobacterium

b- az egerek 4 hétig hetente 5 napon keresztül kapnak kezelést; az 1. naptól a 28-ig

c- a korai kontrollhoz viszonyított, a CFU szám átlag Log₁₀ értékében mutatkozó differencia.

A VI. táblázat mutatja be az (I) általános képlet alá tartozó 12. számú vegyületnek az M. Tuberculosis H₃₇Rv-vel szemben in vivo körülmények között mutatott hatását egér állatmodellben, ahol a kezelés a fertőzést követő 1. napon indul el; a táblázat feltünteti az izoniaziddal végzett összehasonlító vizsgálatok eredményeit is.

VI. Táblázat

sor-szám	hatóanyag és dózis ^b (mg/kg nap ⁻¹) vagy csoport	CFU átlag Log ₁₀ értéke		csökkenés értéke átlag Log ₁₀ -ben kifejezve ^c	
		tüdő	lég	tüdő	lég
1.	12. számú vegyület				
	50 mg/kg	1.89+0.24	1.94+0.23	2.68	2.75
	25 mg/kg	2.1 +0.24	2.13+0.28	2.47	2.56
	12,5 mg/kg	2.34+0.18	2.26+0.21	2.23	2.43
2.	izoniazid				
	50 mg/kg	2.02+0.31	2.07+0.33	2.55	2.62
	25 mg/kg	2.23+0.33	2.21+0.44	2.34	2.48
	12,5 mg/kg	2.89+0.27	2.91+0.42	1.68	1.78
3.	fertőzött korai kontroll	4.57+0.2	4.69+0.21	-	
4.	fertőzött késői kontroll	6.39+0.5	6.2+0.32	-	

- a- Log_{10} inokulálás: 7,00 mycobacterium
- b- az egerek 4 hétig hetente 5 napon keresztül kapnak kezelést; az 1. naptól a 28-ig
- c- a korai kontrollhoz viszonyított, a CFU szám átlag Log_{10} értékében mutatkozó differencia.

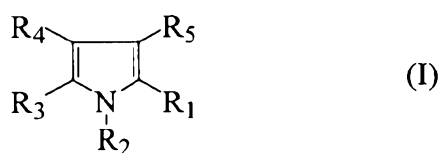
A találmány bemutatása speciális megoldások segítségével történt, azonban a szakember számára nyilvánvaló, hogy számos módosítás és különböző ekvivalensek is alkalmazhatók, amelyek mind a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Akut toxicitás vizsgálata egerekkel

(I) általános képlet alá tartozó 3. számú vegyületet adunk egyetlen orális dózisban Swiss albinó egereknek. A vizsgálatokat két dózis szinttel végeztük: 500 és 2000 mg/kg-mal. Az egereket 14 napig tartjuk megfigyelés alatt. Ezen idő alatt nem léptek fel klinikai szimptómák, sem az állatok pusztulása nem volt megfigyelhető. Az állatokat a 15. napon feláldoztuk, azonban kóros elváltozás semelyik szervben nem volt észlelhető. Így az LD_0 értéke >2000 mg/kg, a hatóanyagot egereknek orálisan beadva. Az INH (izoniazid) közölt LD_{50} értéke 139 mg/kg, a hatóanyagot orális úton egereknek beadva. Hasonlóképpen az (I) általános képlet alá tartozó 12. számú vegyület esetében az LD_0 értéke >500 mg/kg-nak mutatkozott, a hatóanyagot az egereknek orálisan beadva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület, e vegyület tautomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, polimorf alakjai és gyógyászatiilag megfelelő sói



ahol,

R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, trifluor-alkil-, trifluor-alkoxi- vagy hidroxil-alkil-csoport,

R₂ jelentése az alábbi csoportok közül választott

- i) fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin és piperidin gyűrűk közül, vagy
- ii) hidroxil-alkil-csoport, vagy
- iii) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiazol, vagy
- iv) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiadiazol, vagy
- v) szubsztituátlan vagy szubsztituált piridin, vagy

- vi) szubsztituátlan vagy szubsztituált naftalin, vagy
- vii) $-\text{NHCOR}_6$, ahol R_6 jelentése aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroaril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heterociklusos-csoport,
- R_3 jelentése fenil- vagy szubsztituált fenil-, aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport, és amennyiben R_4 és R_5 közül az egyik jelentése H, úgy a másik jelentése $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_7$, ahol $n=1-3$, továbbá R_7 jelentése az alábbi csoportok közül választott



ahol R_8 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy adott esetben 1-2 szubsztituenset hordozhat, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, amino-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport és hasonlóak közül; szubsztituátlan vagy szubsztituált benzilcsoport; szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituátlan vagy szubsztituált difenil-metil-csoport,

$m=0-2$, és

$X = -\text{NCH}_3$, $-\text{CH}_2$, S, $-\text{SO}$, vagy $-\text{SO}_2$ csoport;

ahol amennyiben R_2 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin, és piperidin közül, továbbá R_4 jelentése hidrogénatom; úgy R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttól

eltérő, vagy X jelentése eltérő $-NCH_3$, S, $-SO$ vagy $-SO_2$ csoporttól, amennyiben $m=1$, vagy X jelentése $-CH_2$ csoporttól eltérő, amennyiben $m=0$.

2. Az 1. igénypontban igényelt vegyület, e vegyület tautomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, polimorf alakjai, és gyógyászatiilag megfelelő sói, ahol az (I) általános képletű vegyületek az alábbiak közül választottak:

- 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,
- 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
- 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,
- 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-piridil)-piperazin,
- 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-pirimidil)-piperazin,
- 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-difenil-metil)-piperazin,
- 4-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-piperazinil-2-furil-ke-ton,
- 5-{{4-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-piperazinil-metil}-2H-
-benzo[d]1,3-dioxolén,
- 4-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-piperazinil-oxolán-2-il-ke-ton,
- 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il}-metil}-4-(2-metil-5-klór-fenil)-piperazin,
- N-(3-{{4-(4-fluor-fenil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
- N-(3-{{4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
- N-(3-{{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
- N-(3-{{4-(2-piridil)-piperazinil}-metil}-2-metil-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
- N-(2-metil-5-fenil-3-{{4-benzil-piperazinil}-metil}-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
- N-(2-metil-3-{{4-metil-piperazinil}-metil}-5-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,

N-(3-[[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil])-2-metil-5-fenil-
-pirrolil-4-piridil-karboxamid

N-[(2-metil-5-fenil-3-(piperidil-metil)-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,

N-[(2-metil-5-fenil-3-(pirrolidinil-metil)-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,

N-[2-metil-3-(morfolin-4-il-metil)-5-fenil-pirrolil]-4-piridil-karboxamid,

N-(2-metil-5-fenil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,

N-(3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,

N-(3-[[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-2-fenil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,

N-(3-[[4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil]-5-metil-2-fenil-
-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,

N-(3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(3-[[4-(2-metoksi-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(3-[[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(3-[[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,

N-(3-[[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-
-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,

N-(3-[[4-(difenil-metil)-piperazinil]-metil]-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(3-([4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil)-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(3-([4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil)-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(3-([4-(2-piridil)-piperazinil]-metil)-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,

N-(3-([4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolán-5-il-metil)-piperazinil]-metil)-5-metil-2-fenil-
-pirrolil)-pirazin-2-il-karboxamid,

N-(3-([4-(difenil-metil)-piperazinil]-metil)-5-metil-2-fenil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(5-(4-klór-fenil)-3-([4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil)-2-metil-5-fenil-pirrolil)-
-pirazin-2-il-karboxamid,

N-(5-(4-klór-fenil)-3-([4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil)-2-metil-5-fenil-pirrolil)-
-pirazin-2-il-karboxamid,

N-(5-(4-klór-fenil)-3-([4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil)-2-metil-5-fenil-pirrolil)-
-pirazin-2-il-karboxamid,

N-(5-(4-klór-fenil)-3-([4-(2-piridil)-piperazinil]-metil)-2-metil-5-fenil-pirrolil)-pirazin-2-
-il-karboxamid,

N-(2-(4-klór-fenil)-3-([4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil)-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(2-(4-klór-fenil)-3-([4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil)-5-metil-pirrolil)-pirazin-2-il-
-karboxamid,

N-(2-(4-klór-fenil)-3-([4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil)-5-metil-pirrolil)-
-pirazin-2-il-karboxamid,

1-([1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil)-4-(4-fluor-fenil)-
-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-
-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-
-fenil)-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(4-difenil-metil)-
-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-2-(4-klór-fenil)-5-metil-pirrol-3-il]-metil]-4-(difenil-metil)-
-piperazin,

5-[(4-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pirrol-3-il]-metil]-piperazinil)-metil]-
-2H-benzo[d]1,3-dioxolén,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-
-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-2-metil-5-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-
-piperazin,

1-[[1-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-2-fenil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,

1-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(4-fluor-fenil)-piperazin,

1-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,

1-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,

1-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,



5-[(4-[[5-(4-klór-fenil)-2-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-piperazinil)-metil]-2H-
-benzo[d]1,3-dioxolén,
1-[[2-(4-klór-fenil)-5-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin,
1-[[2-(4-klór-fenil)-5-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,
1-[[2-(4-klór-fenil)-5-metil-1-naftil-pirrol-3-il]-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
N-(5-(4-klór-fenil)-3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
N-(5-(4-klór-fenil)-3-[[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
N-(5-(4-klór-fenil)-3-[[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil]-2-metil-pirrolil)-4-
-piridil-karboxamid,
N-(5-(4-klór-fenil)-3-[[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil]-2-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
N-(3-[[4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolén-5-il-metil)-piperazinil]-metil]-5-(4-klór-fenil)-2-
-metil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,
N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(4-fluor-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-
-piridil-karboxamid,
N-(2-(4-klór-fenil)-3-[[4-(2-piridil)-piperazinil]-metil]-5-metil-pirrolil)-4-piridil-
-karboxamid,
N-(3-[[4-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolán-5-il-metil)-piperazinil]-metil]-2-(4-klór-fenil)-
-5-metil-pirrolil)-4-piridil-karboxamid,



4-(4-fluor-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
 4-(2-metoxi-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
 4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
 4-(2-piridil)-1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
 1-[2-metil-5-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
 4-(4-fluor-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
 4-(2-metoxi-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
 4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazin,
 1-[5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-4-(2-piridil)-piperazin,
 5-({4-[(5-metil-2-fenil-1-(2-piridil)-pirrol-3-il)-metil]-piperazinil}-metil)-2H-
 -benzo[d]1,3-dioxolán,
 1-{{1,5-bisz(4-klór-fenil)-2-etil-pirrol-3-il}-metil}-4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin,
 N-[5-(4-klór-fenil)-2-metil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-4-piridil-
 -karboxamid,
 2-[3-(hidroximetil)-5-metil-2-fenil-4-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-bután-1-
 -ol,
 2-[2-metil-5-fenil-3-(1,4-tiazaperhidroin-4-il-metil)-pirrolil]-bután-1-ol.

3. Gyógyászati készítmény, amely a) legalább egy 1. vagy 2. igénypont szerinti bármely vegyületet, e vegyület tautomerjeit, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, polimorf alakjait vagy gyógyászatilag megfelelő sóit, továbbá b) gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény szilárd vagy folyékony alakban.

5. A 3. igénypont szerinti gyógyászati készítmény orális vagy parenterális beadásra.

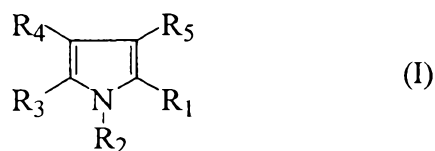
6. Eljárás mikroba sejtek szaporodásának gátlására, azzal jellemezve, hogy legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ennek tautomerjeit, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, polimorf alakjait vagy gyógyászatilag megfelelő sóit alkalmazzuk gyógyászatilag megfelelő vivőanyagok jelenlétében, vagy ezek nélkül.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy mycobacteriális sejtént *Mycobacterium tuberculosis*, gyógyszerekkel szemben rezisztens *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* komplexet, *M. fortuitum*ot és/vagy *M. kansasii*-t kezelünk.

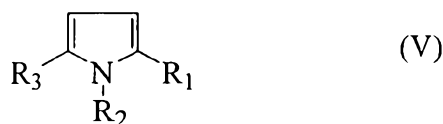
8. Eljárás mycobacteriális állapotok kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy az emlősöknek antimycobacteriálisan hatásos mennyiségben legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ennek tautomerjeit, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, polimorf alakjait és/vagy gyógyászatilag megfelelő sóit adjuk, gyógyászatilag megfelelő vivőanyagokkal elegyítve vagy ezek nélkül.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás tuberkulózis kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy a kezelt emlősöknek antimycobacteriálisan hatásos mennyiségben legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ennek tautomerjeit, enantiomerjeit, diasztereomerjeit, N-oxidjait, polimorf alakjait és/vagy gyógyászatilag megfelelő sóit adjuk, gyógyászatilag megfelelő vivőanyagokkal elegyítve vagy ezek nélkül.

10. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására



azzal jellemezve, hogy (V) általános képletű vegyületet



ahol a képletben

R_1 jelentés 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, trifluor-alkil-, trifluor-alkoxi- vagy hidroxil-alkil-csoport,

R_2 jelentése az alábbi csoportok közül választott:

- i) fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy 1 vagy 2 szubsztituénst hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin és piperidin gyűrűk közül, vagy
- ii) hidroxil-alkil-csoport, vagy
- iii) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiazol, vagy
- iv) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiadiazol, vagy
- v) szubsztituátlan vagy szubsztituált piridin, vagy
- vi) szubsztituátlan vagy szubsztituált naftalin, vagy
- vii) $-NHCOR_6$, ahol R_6 jelentése aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroaril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heterociklusos-csoport,

R_3 jelentése fenil- vagy szubsztituált fenil-, aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport,

R_7H általános képletű amin vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben R_7 jelentése az alábbi csoportok közül választott



ahol R_8 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy adott esetben 1-2 szubsztituenset hordozhat, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, amino-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport és hasonlóak közül; szubsztituálatlan vagy szubsztituált benzilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroaróil-csoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált difenil-metil-csoport, $m=0-2$, és

$X = -NCH_3, -CH_2, S, -SO$, vagy $-SO_2$ csoport;

amikor is (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben ha R_4 és R_5 közül az egyik jelentése H, a másik jelentése $-(CH_2)_n-R_7$, ahol $n=1-3$, továbbá R_7 jelentése az alábbi csoportok közül választott



ahol R_8 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy adott esetben 1-2 szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, amino-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport és hasonlóak közül; szubsztituálatlan vagy szubsztituált benzilcsoport; szubsztituálatlan

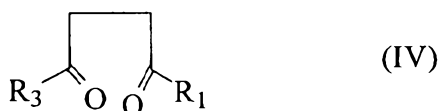
vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport; szubsztituálatlan vagy szubsztituált difenil-metil-csoport,

$m=0-2$, és

$X = -NCH_3, -CH_2, S, -SO$, vagy $-SO_2$ csoport;

ahol amennyiben R_2 jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy 1 vagy 2 két szubsztituenset hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin, és piperidin közül, továbbá R_4 jelentése hidrogénatom; úgy R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttól eltérő, vagy X jelentése eltérő $-NCH_3, S, -SO$ vagy $-SO_2$ csoporttól, amennyiben $m=1$, vagy X jelentése $-CH_2$ csoporttól eltérő, amennyiben $m=0$.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) általános képletű vegyületet (IV) általános képletű vegyületből kiindulva állítjuk elő,



ahol a (IV) általános képletben R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, trifluor-alkil-, trifluor-alkoxi- vagy hidroxil-alkil-csoport,

R_3 jelentése fenil- vagy szubsztituált fenil-, aril-, szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport,

ahol a (IV) általános képletű vegyületet R_2NH_2 általános képletű amin vegyülettel reagáltatjuk, ahol R_2 jelentése

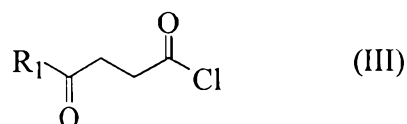
- i) fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy 1 vagy 2 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituensek mindegyike egymástól függetlenül választható halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, nitro-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált piperazin, morfolin, tiomorfolin, pirrolidin és piperidin gyűrűk közül, vagy
- ii) hidroxil-alkil-csoport, vagy
- iii) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiazol, vagy
- iv) szubsztituátlan vagy szubsztituált tiadiazol, vagy
- v) szubsztituátlan vagy szubsztituált piridin, vagy
- vi) szubsztituátlan vagy szubsztituált naftalin, vagy
- vii) -NHCOR_6 , ahol R_6 jelentése aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroaril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heterociklusos csoport.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy (II) általános képletű vegyületet



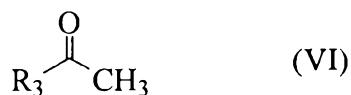
ahol a képletben R_3 jelentése fenil- vagy szubsztituált fenil-, aril-, szubsztituátlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport,

(III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,



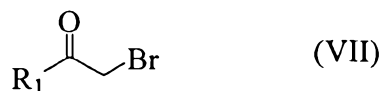
ahol a képletben R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, trifluor-alkil-, trifluor-alkoxi-, vagy hidroxil-alkil-csoport.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy (VI) általános képletű vegyületet



ahol a képletben R_3 jelentése fenil- vagy szubsztituált fenil-, aril-, szubsztituálatlan vagy szubsztituált heteroarilcsoport,

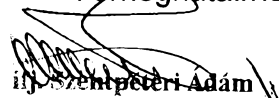
(VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,



ahol a képletben R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos tioalkoxi-, trifluor-alkil-, trifluor-alkoxi- vagy hidroxi-alkil-csoport.

14. (I) általános képletű vegyület, e vegyület tautomerjei, enantiomerjei, diasztereomerjei, N-oxidjai, polimorf alakjai, és/vagy gyógyászatilag megfelelő sói, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, a fentiek szerint definiálva és szemléltetve.

A meghatalmazott


 dr. 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