

2486/97

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

59.364/RAZ

68421

K I V O N A T

Endotelin antagonistá ^{piridazinil-}szulfonamidok és ezeket tartalmazó gyógyszer-
készítmények

Bristol-Myers-Squibb Company, PRINCETON, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 08. 29.

Elsőbbsége: 1993. 08. 30. (08/114,251)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületek — ahol

R adott esetben különböző szubsztituenseket hordozó fenil-, naftil- vagy bifenilil-csoport;

R⁴, R⁵ és R¹² egymástól függetlenül hidrogénatom vagy valamilyen szubsztituens lehet —

és gyógyászatilag elfogadható sóik endotelin receptor antagonisták, amelyek többek között magas vérnyomás, ischémias megbetegedések, vese-, érgomoly- és mezangiális sejt működési rendellenességek és endotoxémia elleni szerként alkalmazhatók.

A 1

6737

A

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-923

2486/91

68421 ~~59.364/RAZ~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NS206 C07D 237/20
A61K 31/50

Endotelin antagonistá/^{piridazinil-}szulfonamidok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészít-
mények

Bristol-Myers-Squibb Company, PRINCETON, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

Hunt John, T., PRINCETON, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 08. 29.

Elsőbbsége: 1993. 08. 30. (08/114,251)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgyát endotelin antagonisták képezik, amelyeket többek között magas vérnyomás kezelésére lehet használni.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik endotelin receptor antagonisták, amelyek többek között magas vérnyomás elleni szerként alkalmazhatók.

Az (I) általános képletben

R jelentése fenil-, naftil- vagy bifenililcsoport, amelyek mindegyike R^1 , R^2 és R^3 csoporttal lehet szubsztituálva; R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül lehet hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril-, aril-oxi-, aralkil- vagy aralkoxi-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; halogénatom, hidroxicssoport; cianocsoport; nitrocsoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2H$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; merkaptocsoport; $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^6$, $-O-S(O)_m-R^6$, $-O-S(O)_mOH$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános képletű csoport; $-Z^4-NR^7R^8$ általános képletű csoport; vagy $-Z^4-N(R^{11})-Z^5-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport; R^4 , R^5 és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril-, aril-oxi-, aralkil- vagy aralkoxi-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; halogénatom; hidroxicssoport; cianocsoport; nitrocsoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű

csoport; $-\text{CO}_2\text{H}$ vagy $-\text{CO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport; merkaptocsoport, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{OR}^6$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^6$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{OH}$ vagy $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{OR}^6$ általános képletű csoport; $-\text{Z}^4-\text{NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport; $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{Z}^5-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ általános képletű csoport; vagy R^4 és R^5 vagy R^5 és R^{12} együtt olyan alkiléncsoportot vagy alkeniléncsoport jelentenek (amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amelyek 4-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt képeznek azokkal a szénatomokkal, amelyekhez kötődnek; azzal a fenntartással, hogy ha R jelentése fenil-csoport, az R^4 , R^5 és R^{12} közül legalább kettő jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R^6 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^7 jelentése hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; cianocsoport; hidroxicssoport; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ vagy $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ általános képletű csoport; $-\text{CO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport; vagy merkaptocsoport, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{OR}^6$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^6$ vagy $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{OR}^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha Z^4 jelentése $-\text{S}(\text{O})_n-$ általános képletű csoport;

- R^8 jelentése hidrogénatom; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha Z^4 jelentése $-C(O)$ -csoport és R^7 jelentése $-C(O)H$, $-C(O)R^6$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; vagy
- R^7 és R^8 együtt olyan alkilén- vagy alkeniléncsoportot jelentenek (amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot a nitrogénatommal, amelyhez kötődnek;
- R^9 jelentése hidrogénatom; hidroxics csoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; merkaptocsoport, $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_m-OR^6$, $-O-S(O)_m-R^6$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;
- R^{10} jelentése hidrogénatom; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha Z^5 jelentése $-C(O)$ -csoport és R^9 jelentése $-C(O)H$, $-C(O)R^6$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^{11} jelentése hidrogénatom; hidroxicsoport vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha R^9 és R^{10} egyikeként jelentése hidroxicsoport vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; vagy

R^9 , R^{10} és R^{11} közül bármelyik kettő együtt olyan alkilén- vagy alkenilén-csoportot jelent (amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azokkal az atomokkal, amelyekhez kötődnek;

Z^1 , Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; halogénatom; hidroxicsoport; alkil-, alkenil-, aralkil-, alkoxi-, aril-oxi- vagy aralkoxi-csoport; merkaptocsoport, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OZ^6$, $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ vagy $-O-S(O)_m-OZ^6$ általános képletű csoport; oxocsoport; nitrocsoport; cianocsoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)Z^6$ általános képletű csoport; $-CO_2H$ vagy $-CO_2Z^6$ általános képletű csoport; vagy $-Z^4NZ^7Z^8$, $Z^4-N(Z^{11})-Z^5Z^6$ vagy $Z^4N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$ általános képletű csoport;

Z^4 és Z^5 jelentése egymástól függetlenül egyes kötés; $-Z^9-S(O)_m-Z^{10}$ általános képletű csoport; $-Z^9-C(O)-Z^{10}$ általános képletű csoport; $Z^9-C(S)-Z^{10}$ általános képletű csoport; $-Z^9-O-Z^{10}$ általános képletű csoport;



$-Z^9-S-Z^{10}$ általános képletű csoport; $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

Z^6 , Z^7 és Z^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, vagy Z^7 és Z^8 együtt olyan alkilén- vagy alkeniléncsoportot jelent, amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;

Z^9 és Z^{10} jelentése egymástól függetlenül egyes kötés, alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-csoport;

Z^{11} jelentése hidrogénatom; hidroxicssoport; $-C(O)H$, $-C(O)Z^6$ vagy $-CO_2Z^6$ általános képletű csoport, azzal a fenntartással, hogy ha Z^{11} jelentése $-CO_2Z^6$ általános képletű csoport, akkor Z^6 jelentése hidrogénatomtól eltérő; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-csoport; vagy

Z^7 , Z^8 és Z^{11} közül bármelyik kettő együtt olyan alkilén- vagy alkenilén-csoportot jelent, amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt képez azokkal az atomokkal, amelyekhez kapcsolódnak;

m értéke 1 vagy 2; és

n értéke 0, 1 vagy 2.

Ha az (I) általános képletű vegyületben R jelentése (a) képletű csoport, akkor előnyös, ha a szulfonamid az 1-es vagy 2-es helyzetben kötődik, és R^1 , R^2 és R^3 közül valamelyik az 5-ös vagy 6-os helyzetben kötődik;

R^1 , R^2 és R^3 egyikének jelentése $-NR^7R^8$ általános képletű csoport;

R^4 , R^5 és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy halogénatom; és

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil- vagy olyan $-C(O)R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^6 jelentése alkilcsoport.

A felsorolt vegyületek közül azok a legelőnyösebbek, amelyekben R^1 , R^2 és R^3 közül egyikük jelentése $-NR^7R^8$ általános képletű csoport, a másik kettő pedig hidrogénatom, az $-NR^7R^8$ általános képletű csoport az 5-ös helyzetben, a szulfonamid az 1-es helyzetben kötődik, R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, R^{12} jelentése halogénatom, és R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom, metil-, izopropil- vagy acetilcsoport.

Ha az (I) általános képletű vegyületben R jelentése bifenililcsoport, akkor előnyös, ha az R^1 , R^2 és R^3 csoportok valamelyike 4'-alkil- vagy 4'-elágazó alkilcsoport.

A következőkben felsoroljuk a leírásban szereplő kifejezések meghatározásait. Ezek a meghatározások a leírásban szereplő kifejezésekre érvényesek, egyedileg vagy más csoportok részeként, hacsak a konkrét esetben nincs másképpen feltüntetve.

Az "alkilcsoport" és "alkoxics csoport" egyenes vagy elágazó láncú, 1-10 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelöl.

Az "alacsony szénatomszámú alkilcsoport" és az "alacsony szénatomszámú alkoxicsoport" 1-4 szénatomos csoportot jelent, amelyek előnyösek.

Az "arilcsoport" vagy "ar-" fenil-, naftil- és bifenilil-csoportot jelent.

Az "alkenilcsoport" egyenes vagy elágazó láncú, 2-10 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelent, amelyben legalább egy kettőskötés van. A 2-4 szénatomos csoportok előnyösek.

Az "alkinilcsoport" egyenes vagy elágazó láncú, 2-10 szénatomos csoportot jelent, amelyben legalább egy hármaskötés van. A 2-4 szénatomos csoportok előnyösek.

Az "alkilénecsoport" 1-5 szénatomos egyenes láncot jelent, amelyben egyes kötések vannak (vagyis $-(CH_2)_m-$ általános képletű csoportot, amelyben m értéke 1-5), amely 1-3 alacsony szénatomszámú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

Az "alkenilénecsoport" jelentése 2-5 szénatomos egyenes lánc, amelyben egy vagy két kettőskötés van, amelyeket egyes kötés vált fel (például $-CH=CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ és $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$ képletű csoport), amely 1-3 alacsony szénatomszámú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva.

Az "alkinilénecsoport" 2-5 szénatomos egyenes láncot jelent, amelyben hármaskötés van, amelyet egyes kötések váltanak fel, és amely 1-3 alacsony szénatomszámú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva. Alkinilénecsoportra példaként említhetők a $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C$ és $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$ képletű csoportok.

Az "alkanoilcsoport" jelentése $-C(O)-$ alkil általános képletű csoport.

A "cikloalkil" és "cikloalkenil" 3-8 szénatomos ciklikus szénhidrogéncsoportot jelent.

Az "aralkil" jelentése egy vagy több arilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport.

A "halogén" és "halo" jelentése fluor-, klór-, bróm- és jódatom.

Az (I) általános képletű vegyületek sókat képeznek, amelyek szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. A gyógyászati lag elfogadható (vagyis nem-toxikus, fiziológiailag elfogadható) sók előnyösek, bár egyéb sók is használhatók, például a találmány szerinti vegyületek kinyerésére vagy tisztítására.

Az (I) általános képletű vegyületek sókat képezhetnek alkálifémekkel, például nátriummal, káliummal és lítiummal, alkáliföldfémekkel, például kalciummal, magnéziummal vagy szerves bázisokkal, például diciklohexil-aminnal, benzatinnal, N-metil-D-glükamiddal és hidrabaminnal, valamint aminosavakkal, például argininnal, lizinnel és hasonlókkal. Ilyen sók előállíthatók egy (I) általános képletű vegyület és a kívánt ion reakciójával olyan közegben, amelyben a só kicsapódik vagy vizes közegben, a reakciót követő liofilizálással.

Ha az R^1 - R^5 vagy R^{12} szubsztituensek bázikus csoportot tartalmaznak, például aminocsoportot vagy szubsztituált aminocsoportot, az (I) általános képletű vegyület számos szerves vagy szervetlen savval képezhet sót. Ilyen sók például a sósavval, hidrogén-bromiddal, metánszulfonsavval, kénsavval, ecetsavval, maleinsavval képzett sók, a benzolszulfonát, toluolszulfonát és különböző egyéb szulfonátok, nitrátok, foszfátok, borátok,

acetátok, tartarátok, maleátok, citrátok, szukcinátok, benzoátok, aszkorbátok, szalicilátok, stb. Ilyen sók előállíthatók az (I) általános képletű vegyületek és egyenértéknyi mennyiségű sav reakciójával olyan közegben, amelyben a só kicsapódik, vagy vi-
zes közegben, a reakciót követő liofilizálással.

Emellett, ha az R^1 - R^5 vagy R^{12} szubsztituensek bázikus csoportot, például aminocsoportot tartalmaznak, ikerionok ("belső sók") képződhetnek.

Az (I) általános képletű vegyület R^1 - R^5 és R^{12} szubsztituenseinek némelyike tartalmazhat aszimmetrikus szénatomokat. Az ilyen (I) általános képletű vegyületek lehetnek tehát enantio-
merek vagy diasztereomerek és ezek racém keverékei. Mindegyikük a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületek ET-1, ET-2 és/vagy ET-3 antagonisták, és használhatók a megnövekedett ET szinttel kapcsolatos állapotok (például dialízis, baleset vagy sebészet) és az összes endotelinfüggő rendellenesség kezelésére. Így ezek alkalmazhatók magas vérnyomás elleni szerként. A találmány szerinti vegyületek egyikét (vagy kombinációját) tartalmazó készítmény beadásával a magas vérnyomású emlős (például ember) vérnyomása csökken. Alkalmazhatók terhesség okozta magas vérnyomás és kóma (rángógörcs és rángógörcs előtti állapot), akut portális hipertenzió, és eritropoietinnel végzett kezelés által okozott másodlagos hipertenzió esetén is.

A találmány szerinti vegyületek hasznosak a vese-, érgomoly- és mezangiális sejtfunkciók rendellenességeinek kezelésére, köztük az akut és krónikus vesekárosodás, érgomolybetegség, az öreg-

ség okozta vesekárosodás vagy dialízis, vesezsugorodás (különösen a hipertóniás vesezsugorodás), vesetoxikózis (köztük a megjelenítő- és kontrasztanyagok okozta vesetoxikózis és a ciklosporin okozta vesetoxikózis), veseischemia, primer vezikouretális reflux, érgomoly szklerózis stb. esetében. A találmány szerinti vegyületek használhatók a parakrin és endokrin működési rendellenességek kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek használhatók endotoxémia vagy endotoxin- valamint vérzéses sokk kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek használhatók hipoxia és ischemiás betegség ellen és ischemia elleni szerként szív-, vese- és agyi ischemia és reperfúzió (például a kardiopulmonáris kerülővezeték sebészeti beépítését követően), koronáriás és agyi érgörcs stb. esetén.

Emellett a találmány szerinti vegyületek használhatók antiaritmiás szerként; angina elleni szerként, antifibrillációs szerként; asztma elleni szerként; ateroszklerózis és arterioszklerózis elleni szerként; szívbénulás kardiopulmonáris kerülővezetékekkel való megoldásakor segédanyagként; trombolízis terápiás adalékaként; és hasmenés elleni szerként. A találmány szerinti vegyületek használhatók miokardiális infarktus esetén; periferiális érbetegségek (például Raynaud betegség és Takayashu betegség) gyógyítására; kardiális hipertrófia (például hipertrófiás kardiomiopátia) kezelésére; primer pulmonáriás hipertónia (például plexogén, embóliás) kezelésére felnőtteknél és újszülötteknél, és szívbetegséget követő pulmonáris magas vérnyomás esetén, besugárzás és kemoterápia okozta betegségek vagy más

trauma esetén; a központi idegrendszer érrendszeri rendellenességei, például szélütés, migrén és pókhálóburok alatti vérzés esetén; a központi idegrendszer viselkedési zavarainak kezelésére; gyomor- és bélrendszeri betegségek, például fekélyes kolitisz, Crohn betegség, gyomor-nyálkahártya sérülés, fekély és ischemiás bélbetegség kezelésére; epehólyag vagy epevezeték betegségek, például kolangitisz kezelésére, pankreatitisz kezelésére; sejtnövekedés és sejtvándorlás szabályozására; jóindulatú prosztata hiperplázia és hipertrófia kezelésére; lipidzavarok kezelésére; érsebészeti beavatkozást vagy bármely műveletet, köztük átültetést követő újra keletkezett billentyűszűkület kezelésére; szívszélhűtés, köztük fibrózisgátlás gyógyítására; balkamrai tágulat, deformálódás és működési zavar gátlására; májtoxikózis és "hirtelen halál" (sudden death) kezelésére. A találmány szerinti vegyületek használhatók sarlósejt betegség, köztük e betegség okozta fájdalmas állapot kezdete és/vagy fejlődése kezelésére; ET-termelő tumorok káros következményei, például hemangioperiktóma okozta hipertónia kezelésére; korai és előrehaladott májbetegség és károsodás, valamint az ezzel járó komplikációk (például májtoxikózis, fibrózis és cirrózis) kezelésére; húgycső és/vagy epehólyag görcsös betegségeinek kezelésére; hepatorenális szindróma kezelésére; immunológiai betegségek, köztük vaskulitisz, például bőrfarkas, szisztémikus szklerózis, vegyes krioglobulinémia kezelésére; veseelégtelenséggel és májtoxikózissal kapcsolatos fibrózis kezelésére. A találmány szerinti vegyületek használhatók metabolikus és neurológiai zavarok gyógyítására; rák ellen; inzulinfüggő és nem-

-inzulingfüggő cukorbetegség ellen; ideggyengeség, retinopathia ellen; anyai légzőszervi bántalom szindróma ellen; fájdalmas menstruáció ellen; epilepszia, vérzéses és ischemiás roham esetén; csontdeformáció esetén; krónikus gyulladásos betegségeknél, például reumás artritisz, oszteoartritisz, szarkoidózis és ekcéma bőrgyulladás (az összes típusú bőrgyulladás) esetén.

A találmány szerinti vegyületek formázhatók endotelin konvertáló enzim (ECE) inhibitorokkal, például foszforamidonnal; tromboxán-receptor antagonistákkal; káliumcsatorna nyitókkal; trombin inhibitorokkal (például hirudinnal stb.) növekedési faktor inhibitorokkal, például PDGF aktivitás modulátorokkal; trombocita aktiváló faktor (PAF) antagonistákkal; angiotenzin II (A II) receptor antagonistákkal; renin inhibitorokkal; angiotenzin átalakító enzim (ACE) inhibitórokkal, például kaptoprillel, zofenoprillel, fozinoprillel, ceranaprillel, alaceprillel, enalaprillel, delaprillel, pentoprillel, quinaprillel, ramiprillel, lizinoprillel, és e vegyületek sóival; semleges endopeptidáz (NEP) inhibitorokkal; kalciumcsatorna blokkolókkal; káliumcsatorna aktivátorokkal; béta-adrenergiás szerekkel; antiaritmiás szerekkel; diuretikumokkal, például klorotiaziddal, hidroklorotiaziddal, flumetiaziddal, hidroflumetiaziddal, bendroflumetiaziddal, metilklorotiaziddal, triklórmefetiaziddal, politiaziddal vagy benzotiaziddal, valamint etakrinsavval, tricrynafennel, klórtalidonnal, furoszemiddel, musoliminnel, bumetaniddal, triamterennel, amiloriddal és spironolaktonnal és ezek sóival; trombolitikus szerekkel, például szöveti plazminogén aktivátorral (tPA), rekombináns tPA-val, sztreptokinázzal, urokinázzal, pro-



urokinázzal és anizolált plazminogén sztreptokináz aktivátor komplexszel, (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories). Ha rögzített adagként formulázzák, az ilyen kombinált termékekben a találmány szerinti vegyület a később megadott dózistartományban van jelen, míg a másik gyógyászatilag aktív szer saját elfogadott dózistartományával szerepel. A találmány szerinti vegyületek formulázhatók illetve jól használhatók együtt gomba elleni és immunoszipresszív szerekkel, például amfotericin B-vel, ciklosporinokkal stb. az ilyen vegyületek okozta érgomoly összehúzódás és nefrotoxikózis ellensúlyozására. A találmány szerinti vegyületek hemodialízishez is használhatók.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók szájon át vagy parenterálisan az ilyen betegségben szenvedő emlősöknek, például embernek, a hatásos adag körülbelül 0,1 és körülbelül 100 mg/kg közötti tartományban van, előnyösen körülbelül 0,2 és körülbelül 50 mg/kg, még előnyösebben körülbelül 0,5 és körülbelül 25 mg/kg (vagy körülbelül 1 és körülbelül 2500 mg, előnyösen körülbelül 5 és körülbelül 2000 mg) között, napi egyszeri adagban vagy 2-4 megosztott napi adagban.

A hatóanyag felhasználható tabletta, kapszula, oldat vagy szuszpenzió formájú készítményben, amely körülbelül 5 és körülbelül 500 mg/dózisegység közötti mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy vegyületkeveréket tartalmaz, vagy sebgyógyításra helyileg (0,01 és 5 tömegszázalék közötti mennyiségű (I) általános képletű vegyülettel, napi 1-5-szöri kezeléssel). A hatóanyag keverhető hagyományos módon fiziológiailag elfogadható vivő- vagy hordozóanyaggal, kötőanyaggal, tartósítóval,

stabilizálóval, ízesítőanyaggal stb. vagy helyi kezelésre készült hordozóval, például Plastibase-zel (polietilénnel gélesített ásványolaj) az elfogadott gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően.

A találmány szerinti vegyületek helyileg alkalmazhatók perifériás érbetegségek kezelésére is krém vagy kenőcs készítmény formájában.

Az (I) általános képletű vegyületekből készíthetők steril oldatok vagy szuszpenziók is parenterális beadásra. Körülbelül 0,1 és 500 mg közötti mennyiségű (I) általános képletű vegyületet fiziológiailag elfogadható vivőanyaggal, hordozóval, kötőanyaggal, tartósítóval, stabilizátorral stb. keverünk dózisegységekké, az elfogadható gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően. A hatóanyag mennyisége ezekben a készítményekben olyan, hogy a megadott tartományban megfelelő adagolást lehessen kialakítani.

A találmány szerinti vegyületek a következő módon állíthatók elő.

Egy (II) általános képletű szulfonamidot kapcsolunk egy (III) általános képletű vegyülettel valamilyen vízmentes szerves oldószerben egy bázis (például cézium-karbonát) jelenlétében (I) általános képletű vegyületté.

A (II) általános képletű szulfonamid előállítható egy R-SO₂-hal általános képletű vegyületből és ammóniából.

Másik megoldásként egy olyan (II) általános képletű szulfonamid —
amelyben

R jelentése R¹, R² és R³ csoportokkal szubsztituált bifenililcsoport —

egy (b) általános képletű halogénvegyület aril-metalloiddal (például ón, szilícium, bór stb. arilszármazékaival, köztük fenil-boronsavval) való, fémmel (például palládium(O)-val) katalizált kapcsolásával. A fenil-boronsav előállítható egy aril-halogenid butil-lítiummal vagy magnéziumforgáccsal való reagáltatásával vízmentes szerves oldószerben (például tetrahidrofuranban) és trimetil-borán és végül vizes hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával.

Azoknál a vegyületeknél, amelyekben R^1 - R^5 vagy R^{12} valamilyen reakcióképes funkcionális csoportot tartalmaz, a reakciópartnereket a kapcsolat előtt védőreagensekkel lehet kezelni. Megfelelő védőreagensek és alkalmazási eljárásaik általánosan ismertek a szakirodalomból. Védőcsoportokra példaként említhetők a benzil-, (halogén-benzil-oxi)-karbonil-, tozil- stb. csoportok a hidroxilcsoporthoz; a benzil-oxi-karbonil-, (halogén-benzil-oxi)-karbonil-, acetil-, benzoil- stb. csoportok az aminocsoporthoz. Ezeket a csoportokat azután el lehet távolítani a kapott (I) általános képletű védett analóg vegyületekről egy vagy több, védőcsoportot eltávolító szerrel való kezeléssel. Megfelelő védőcsoport-eltávolító szerek és alkalmazási eljárásaik általánosan ismertek a szakirodalomból.

Ugyanígy szükség lehet a szulfonamid mag nitrogénatomjának védelmére az (I) általános képletű vegyület előállítása során. Megfelelő védőcsoportok általánosan ismertek a szakirodalomból. A védőcsoport bevihető a szabad aminnak a védőcsoport halogenidjével való reakciójával körülbelül 0°C -on, bázis (például trietil-amin) jelenlétében. A védőcsoport eltávolítható savas (pél-



dául trifluor-ecetsavas) kezeléssel szerves oldószerben (például metilén-dikloridban) körülbelül 0°C-on.

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük, amelyek a találmány előnyös megvalósításait jelentik. A példák inkább szemléltetésül szolgálnak, és semmiképp nem korlátozzák a találmány oltalmi körét.

1. példa

N-(6-Klór-3-piridazinil)-5-(dimetil-amino)-1-naftalin-szulfonamid .

0,5 g (2,00 mmol) danzil-amid, 0,37 g (2,5 mmol) diklór-piridazin és 1,33 g (4,10 mmol) cézium-karbonát 2 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 105°C-on hat órán át melegítjük, hagyjuk lehűlni, majd vízbe öntjük. Az oldatot pH=3 értékig savanyítjuk, és a kapott barna szilárd anyagot szűrjük, és vízzel mossuk. A szilárd anyagot félig telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatban oldjuk. Az oldatot pH=3 értékig savanyítjuk, és a kapott barna szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk, és 10%-os izopropil-alkohol/metilén-diklorid elegyben oldjuk. Az oldatot nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk 2%, majd 3% metanol/metilén-diklorid eleggyel, így 0,29 g terméket kapunk, amely kis mennyiségű danzil-amidot tartalmaz. A szilárd anyagot félig telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatban oldjuk, a kapott oldatot szűrjük. A szűrletet pH=3 értékig szilárd kálium-hidrogén-szulfáttal savanyítjuk, majd metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldatot magnézium-



-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, így 0,24 g (33%) cím szerinti vegyületet kapunk, fényes sárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 92-100°C.

Elemanalízis adatok $C_{16}H_{15}N_4O_2SCl \cdot 0,41 H_2O \cdot 0,15 C_4H_{10}O$
összegképletre:

Számított: C, 52,29; H, 4,58; N, 14,69; S, 8,40; Cl, 9,30.

Talált: C, 52,29; H, 4,34; N, 14,53; S, 8,32; Cl, 9,38.

2. példa

N-(6-Klór-5-metil-3-piridazinil)-5-(dimetil-amino)-1-naftalin-szulfonamid

1,5 g (6,0 mmol) danzil-amid, 0,98 g (6,00 mmol) 3,6-diklór-4-metil-piridazin és 4,1 g (12,6 mmol) cézium-karbonát 8 ml dimetil-formamiddal készült oldatát 105°C-on nyolc órán át melegítjük, hagyjuk lehűlni, majd 300 ml félig telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük. A nagy mennyiségű fekete gumiszerű szilárd anyagot kiszűrjük az oldatból, a szűrletet szilárd kálium-hidrogén-szulfáttal savanyítjuk, és metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves frakciókat magnézium-karbonáton szárítjuk, bepároljuk és erősen csökkentett nyomáson melegítjük, így 1,03 g fekete gumit kapunk. Szilikagélen végzett flash-kromatográfiával (30%, majd 50% etil-acetát/hexán elegy) 0,17 g nyers, gyorsan mozgó izomert kapunk (GYMI, vékonyréteg-kromatográfia, 50% etil-acetát/hexán elegy, $R_f=0,60$) rózsaszínű szilárd anyag formájában, és 0,19 g közel tiszta lassan mozgó izomert (LMI; vékonyréteg-kromatográfia, 50% etil-acetát/hexán elegy, $R_f=0,43$), szürkészöld gumi formájá-

ban. Az LMI anyagot átkristályosítjuk etil-acetát/hexán elegyből, így 93 mg (4%) cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 112-115°C.

Elemanalízis adatok $C_{17}H_{17}N_4O_2SCl \cdot 0,17 H_2O$ összegképletre:
Számított: C, 53,99; H, 4,57; N, 14,81; S, 8,48; Cl, 9,37.

Talált: C, 53,99; H, 4,36; N, 14,84; S, 8,36; Cl, 9,35.

3. példa

N-(6-Klór-4-metil-3-piridazinil)-5-(dimetil-amino)-1-naf-talin-szulfonamid

A 2.példa szerinti GYMI anyagot 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatban szuszpendáljuk, metanolt adunk hozzá, az oldatot teljes feloldódásig melegítjük. Az oldatot bepároljuk a metanol eltávolítása céljából, és a kapott heterogén oldatból kiszűrjük az oldhatatlan danzil-amidot. A szűrletet szilárd kálium-hidrogén-szulfáttal savanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk, így 130 mg rózsaszínű szilárd anyagot kapunk, amelyet kis mennyiségű meleg etil-acetátban oldunk. Hexánt adunk hozzá, és a terméket hagyjuk kikristályosodni. A kristályos szilárd anyagot szűrjük, etil-acetát/hexán eleggyel öblítjük, szárítjuk, így 96 mg (4%) címbeli vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 192-194°C.

Elemanalízis adatok a $C_{17}H_{17}N_4O_2SCl$ összegképletre:
Számított: C, 54,18; H, 4,55; N, 14,87; S, 8,51; Cl, 9,41.
Talált: C, 54,25; H, 4,56; N, 14,69; S, 8,22; Cl, 9,40.

4. példa

N-(6-Klór-3-piridazinil)-(1,1'-bifenil-2-il)-szulfonamid

A. (1,1'-Bifenil-2-il)-szulfonamid

0,7 g (3,0 mmol) 2-bróm-benzol-szulfonamid és 0,21 g (0,18 mmol) tetrakis-(trifenil-foszfin)-palládium(0) 25 ml benzollal készült, gázmentesített oldatához 15 ml 2M vizes nátrium-karbonát oldatot, majd 0,44 g (3,6 mmol) fenil-boronsav 95%-os vizes etanollal készült oldatát adjuk. A kétfázisú oldatot 18 órán át visszafolyató hűtővel ellátott készülékben forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük, és vízzel hígítjuk. A keveréket etil-acetáttal kétszer extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografáljuk (szilikagél; hexán: etil-acetát = 2:1), így 0,25 g (36%) **A** vegyületet kapunk, sárga szilárd anyag formájában.

B. N-(6-Klór-3-piridazinil)-(1,1'-bifenil-2-il)-szulfonamid

0,30 g (1,3 mmol) **A** vegyület és 0,21 g (1,4 mmol) 3,6-di-klór-piridazin 4 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához 0,46 g (1,4 mmol) cézium-karbonátot adunk. A keveréket 105 °C-on 24 órán át melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük, 40 ml vízzel hígítjuk, és pH=4 értékig savanyítjuk 6M vizes sósavoldattal. A kapott sárgásbarna csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és etil-acetátban oldjuk. Az oldatot háromszor 50 ml 1M vizes nátrium-karbonát-oldattal extraháljuk, és az egyesített extraktumokat pH=4-ig savanyítjuk 6M vizes sósavoldattal. A

kapott sárgásbarna csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, vákuumban szárítjuk. Így 0,24 g (54%) cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna szilárd anyag formájában, amelynek olvadáspontja 176-181°C.

Elemanalízis adatok a $C_{16}H_{12}N_3O_2SCl \cdot 1,11 H_2O$ összegképletre:
Számított: C, 52,53; H, 3,92; N, 11,49; S, 8,76; Cl, 9,68.
Talált: C, 52,78; H, 3,69; N, 11,24; S, 8,70; Cl, 9,39.

5. példa

N-(6-Klór-3-piridazinil)-4'-(2-metil-propil)-(1,1'-bifenil)-
-2-szulfonamid

A. 4-(2-Metil-propil)-benzol-boronsav

0,68 g (28,15 mmol) magnéziumforgács 50 ml tetrahidrofurán-nal készült szuszpenziójához argon atmoszférában jódkristályt és 6,0 g (28,15 mmol) 4-bróm-izobutil-benzol 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk olyan sebességgel, hogy enyhe forrás állandósuljon. Az elegyet további egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük, és adagokban 15 perc alatt 2,93 g (28,15 mmol) trimetil-borán 50 ml dietil-éterrel készült oldatát adjuk hozzá -78°C-on, argon atmoszférában. 30 percig -78°C-on tartjuk, majd az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, 90 percig keverjük, és 100 ml 10%-os vizes sósavoldatot adunk hozzá. 10 perc múlva az oldatot háromszor 100 ml dietil-éterrel extraháljuk, és az egyesített dietil-éteres extraktumokat háromszor 100 ml 1M nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A vizes extraktumokat híg sósavoldattal pH=2 értékig savanyítjuk, és háromszor 100 ml

dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített dietil-éteres extraktumokat egyszer 100 ml vízzel mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. Így 3,5 g fehér szilárd anyagot kapunk. Dietil-éter/hexán elegyből átkristályosítva 2,3 g (46%) **A** vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában, két részletben.

Olvadáspont: 134-135°C.

B. N-(terc-Butil)-4'-(2-metil-propil)-1,1'-bifenil-2-szulfonamid

500 mg (1,71 mmol) N-(terc-butyl)-2-bróm-benzolszulfonamid 14 ml toluollal készült oldatához 363 mg (3,42 mmol) nátrium-karbonát 7 ml vízzel készült oldatát és 366 mg (2,05 mmol) **(A)** vegyület 7 ml etanollal készült oldatát adjuk (az összes oldószer argonnal gáztalanított), és 119 mg (0,103 mmol) tetra-kisz-(trifenil-foszfin)-palládium(0)-ot adunk hozzá. A sárga elegyet egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük, és 30 ml félig telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük. A keveréket kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves réteget magnézium-karbonáton szárítjuk, és bepároljuk. Kromatográfiás módszerrel (szilikagél; 10% etil-acetát/hexán elegy) 503 mg (85%) **B** vegyületet kapunk, fehér szilárd anyag formájában.

C. 4'-(2-Metil-propil)-1,1'-bifenil-2-szulfonamid

503 mg (1,45 mmol) **B** vegyület 5 ml hideg trifluor-ecetsavval készült oldatát öt órán át keverjük, mialatt szobahőmérsékletre melegszik. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot szil-

likagél pogácsán etil-acetát segítségével átszűrjük. Az eluátumot bepároljuk, így 306 mg (100%) C vegyületet kapunk olaj formájában.

D. N-(6-Klór-3-piridazinil)-4'-(2-metil-propil)-(1,1'-bifenil)-2-szulfonamid

300 mg (1,73 mmol) C vegyület és 350 mg (2,34 mmol) 3,6-diklór-piridazin 4 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához 770 mg (2,34 mmol) cézium-karbonátot adunk. Az elegyet 100°C-on három órán át melegítjük, szobahőmérsékletre hűtjük, 75 ml vízzel hígítjuk, és pH=3 értékig savanyítjuk 6M vizes sósavoldattal. Az elegyet háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk 2:3 etil-acetát/hexán eleggyel. Így 200 mg (29%) cím szerinti vegyületet kapunk sárgásbarna szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 108-110°C.

Elemanalízis adatok a $C_{20}H_{20}N_3O_2SCl \cdot 0,15H_2O$ összegképletre:
Számított: C, 59,37; H, 5,05; N, 10,38; S, 7,92; Cl, 8,76.
Talált: C, 59,37; H, 4,99; N, 10,03; S, 7,94; Cl, 9,09.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Egy (I) általános képletű vegyület —
a képletben

R jelentése fenil-, naftil- vagy bifenililcsoport, amelyek mindegyike R^1 , R^2 és R^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril-, aril-oxi-, aralkil vagy aralkoxi-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; halogénatom, hidroxicssoport; cianocsoport; nitrocsoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2H$ vagy CO_2R^6 általános képletű csoport, merkaptocsoport, $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_mOR^6$, $-O-S(O)_m-R^6$, $-O-S(O)_mOH$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános képletű csoport; $-Z^4NR^7R^8$ általános képletű csoport; vagy $-Z^4N(R^{11})-Z^5-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport;

R^4 , R^5 és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril-, ariloxi-, aralkil vagy aralkoxi csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; halogénatom; hidroxicssoport; cianocsoport; nitrocsoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2H$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport;

merkaptocsoport, $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_m-OH$; $-S(O)_m-OR^6$,
 $-O-S(O)_m-R^6$, $-O-S(O)_mOH$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános
képletű csoport; $-Z^4-NR^7R^8$ általános képletű csoport;
 $-Z^4-N(R^{11})-Z^5-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport; vagy
 R^4 és R^5 vagy R^5 és R^{12} együtt olyan alkilén- vagy
alkeniléncsoportot jelentenek (amelyek bármelyike Z^1 ,
 Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amely 4-8
tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt képez
azokkal a szénatomokkal, amelyekhez kötődnek;

azzal a fenntartással, hogy ha R jelentése fenilcsoport,
akkor az R^4 , R^5 és R^{12} közül legalább kettő hidrogén-
atomtól eltérő;

R^6 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, ciklo-
alkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-
alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike
 Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^7 jelentése hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-,
alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-,
cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, ame-
lyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsz-
tituálva; cianocsoport; hidroxics csoport; $-C(O)H$ vagy
 $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2R^6$ általános
képletű csoport; vagy merkaptocsoport, $-S(O)_nR^6$,
 $-S(O)_m-OR^6$, $-O-S(O)_m-R^6$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános
képletű csoport, kivéve, ha Z^4 jelentése $-S(O)_n$ - ál-
talános képletű csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános

képletű csoport, kivéve, ha Z^4 jelentése karbonilcsoport, és $-C(O)-$ és R^7 jelentése $-C(O)H$, $-C(O)R^6$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-, alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; vagy

R^7 és R^8 együtt olyan alkilén- vagy alkenilénecsoporthoz tartoznak (amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azzal a nitrogén-atommal, amelyhez kötődnek;

R^9 jelentése hidrogénatom; hidroxicsoporthoz tartozik; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; merkaptocsoport, $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_m-OR^6$, $-O-S(O)_mR^6$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános képletű csoport; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^{10} jelentése hidrogénatom; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha Z^5 jelentése karbonilcsoport és R^9 jelentése $-C(O)H$, $-C(O)R^6$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-



csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^{11} jelentése hidrogénatom; hidroxicsoport vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha az R^9 és R^{10} közül az egyik hidroxicsoport vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; vagy

R^9 , R^{10} és R^{11} közül bármelyik kettő együtt olyan alkilén- vagy alkenilénecsoporthoz jelent (amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amely 3-8 tagú gyűrűt alkot azokkal az atomokkal, amelyekhez kötődnek;

Z^1 , Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; halogénatom; hidroxicsoport; alkil-, alkenil-, aralkil-, alkoxi-, aril-oxi- vagy aralkoxicsoport; merkaptocsoport, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_mOH$, $-S(O)_mOZ^6$, $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ vagy $-O-S(O)_mOZ^6$ általános képletű csoport; oxocsoport; nitrocsoport; cianocsoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)Z^6$ általános képletű csoport; $-CO_2H$ vagy $-CO_2Z^6$ általános képletű csoport; vagy $-Z^4-NZ^7Z^8$, $Z^4-N(Z^{11})-Z^5Z^6$ vagy $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$ általános képletű csoport;

Z^4 és Z^5 jelentése egymástól függetlenül egyes kötés;

- Z⁹-S(O)_m-Z¹⁰ általános képletű csoport;
- Z⁹-C(O)-Z¹⁰ általános képletű csoport; -Z⁹-C(S)-Z¹⁰ általános képletű csoport; -Z⁹-O-Z¹⁰ általános képletű csoport; -Z⁹-S-Z¹⁰ általános képletű csoport;
- Z⁹-O-C(O)-Z¹⁰ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z¹, Z² és Z³ csoporttal lehet szubsztituálva;
- Z⁶, Z⁷ és Z⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, vagy Z⁷ és Z⁸ együtt olyan alkilén- vagy alkeniléncsoportot jelent, amely 3-8 tagú gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kötődnek;
- Z⁹ és Z¹⁰ jelentése egymástól függetlenül egyes kötés, alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoport;
- Z¹¹ jelentése hidrogénatom; hidroxics csoport; -C(O)H, -C(O)Z⁶ vagy -CO₂Z⁶ általános képletű csoport, azzal a fenntartással, hogy ha Z¹¹ jelentése -CO₂Z⁶ általános képletű csoport, akkor Z⁶ jelentése hidrogénatomtól eltérő; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport; vagy Z⁷, Z⁸ és Z¹¹ közül bármelyik kettő együtt olyan alkilén- vagy alkeniléncsoportot jelent, amely 3-8 tagú telí-

tett, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azokkal az atomokkal, amelyekhez kötődnek;

m értéke 1 vagy 2; és

n értéke 0, 1 vagy 2 —

vagy valamilyen gyógyászatilag elfogadható sója.

2. Egy (I) általános képletű vegyület —
a képletben

R jelentése naftil- vagy bifenililcsoport, amelyek mindegyike R^1 , R^2 és R^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril-, aril-oxi-, aralkil- vagy aralkoxics csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; halogénatom; hidroxics csoport; cianocs csoport; nitrocs csoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2H$ vagy CO_2R^6 általános képletű csoport; merkaptocs csoport, $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^6$, $-O-S(O)_mR^6$, $-O-S(O)_mOH$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános képletű csoport; $-Z^4-NR^7R^8$ általános képletű csoport; vagy $-Z^4-N(R^{11})-Z^5-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport;

R^4 , R^5 és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril-, aril-oxi-, aralkil- vagy aralkoxics csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; halogénatom; hidroxics csoport; cianocs csoport;

nitrocsoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2H$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; merkaptocsoport, $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^6$, $-O-S(O)_m-R^6$, $-O-S(O)_mOH$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános képletű csoport; $-Z^4-NR^7R^8$ általános képletű csoport; $-Z^4-N(R^{11})-Z^5-NR^9R^{10}$ általános képletű csoport; vagy R^4 és R^5 vagy R^5 és R^{12} együtt olyan alkilén- vagy alkeniléncsoportot jelent (amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amely 4-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azokkal a szénatomokkal, amelyekhez kötődnek;

R^6 jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^7 jelentése hidrogénatom; alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; cianocsoport; hidroxicssoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; vagy merkaptocsoport, $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_m-OR^6$, $-O-S(O)_m-R^6$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha Z^4 jelentése $-S(O)_n$ általános képletű csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha Z^4 jelentése karbonil-

csoport és R^7 jelentése $-C(O)H$, $-C(O)R^6$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, ciklalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; vagy

R^7 és R^8 együtt olyan alkilén- vagy alkenilén-csoportot jelent (amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kötődnek;

R^9 jelentése hidrogénatom; hidroxics csoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; merkaptocsoport, $-S(O)_nR^6$, $-S(O)_mOR^6$, $-O-S(O)_mR^6$ vagy $-O-S(O)_m-OR^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

R^{10} jelentése hidrogénatom; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha Z^5 jelentése karbonil-csoport és R^9 jelentése $-C(O)H$, $-C(O)R^6$ vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkil-csoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

- R^{11} jelentése hidrogénatom; hidroxicssoport vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport, kivéve, ha R^9 és R^{10} közül az egyik jelentése hidroxicssoport vagy $-CO_2R^6$ általános képletű csoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)R^6$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, ciklaoalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva; vagy
- R^9 , R^{10} és R^{11} közül bármelyik kettő együtt olyan alkilén- vagy alkenilén-csoportot jelent (amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva), amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azokkal az atomokkal, amelyekhez kötődnek;
- Z^1 , Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; halogénatom; hidroxicssoport; alkil-, alkenil-, aralkil-, alkoxi-, aril-oxi- vagy aralkoxicssoport; merkaptocsoport, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OZ^6$, $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_m-OH$ vagy $-O-S(O)_m-OZ^6$ általános képletű csoport; oxocsoport; nitrocsoport; cianocsoport; $-C(O)H$ vagy $-C(O)Z^6$ általános képletű csoport; $-CO_2H$ vagy $-CO_2Z^6$ általános képletű csoport; vagy $-Z^4-NZ^7Z^8$, $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5Z^6$ vagy $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$ általános képletű csoport;
- Z^4 és Z^5 jelentése egymástól függetlenül egyes kötés; $-Z^9-S(O)_m-Z^{10}$ általános képletű csoport; $-Z^9-C(O)-Z^{10}$ általános képletű csoport; $-Z^9-C(S)-Z^{10}$ általános

képletű csoport; $-Z^9-O-Z^{10}$ általános képletű csoport; $-Z^9-S-Z^{10}$ általános képletű csoport; $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ általános képletű csoport; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, amelyek bármelyike Z^1 , Z^2 és Z^3 csoporttal lehet szubsztituálva;

Z^6 , Z^7 és Z^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport, vagy Z^7 és Z^8 együtt olyan alkilén- vagy alkenilén-csoportot jelent, amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azzal a nitrogénatommal, amelyhez kötődnek;

Z^9 és Z^{10} jelentése egymástól függetlenül egyesítés, alkilén-, alkenilén- vagy alkinilén-csoport;

Z^{11} jelentése hidrogénatom; hidroxics csoport; $-C(O)H$, $-C(O)Z^6$ vagy $-CO_2Z^6$ általános képletű csoport, azzal a fenntartással, hogy ha Z^{11} jelentése $-CO_2Z^6$ általános képletű csoport, akkor Z^6 jelentése hidrogénatomtól eltérő; vagy alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkenil-, cikloalkenil-alkil-, aril- vagy aralkilcsoport; vagy

Z^7 , Z^8 és Z^{11} közül bármelyik kettő együtt olyan alkilén- vagy alkenilén-csoportot jelent, amely 3-8 tagú telített, telítetlen vagy aromás gyűrűt alkot azokkal az atomokkal, amelyekhez kötődnek;

m értéke 1 vagy 2; és

n értéke 0, 1 vagy 2 —

vagy valamilyen gyógyászatiilag elfogadható sója.

3. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben R jelentése (a) képletű csoport, ahol a szulfonamid az 1-es vagy 2-es helyzetben kapcsolódik, és az R^1 , R^2 és R^3 szubsztituensek közül egyikük az 5-ös vagy 6-os helyzetben kötődik.

4. Egy 3. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^1 , R^2 és R^3 közül egyik jelentése $-NR^7R^8$ általános képletű csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy $-C(O)$ -alkil általános képletű csoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, izopropil- vagy acetilcsoport.

7. A 3. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^4 , R^5 és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy halogénatom.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelynek szerkezetét az (Ia) általános képlet adja meg.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy $-C(O)$ -alkil általános képletű csoport.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, izopropil- vagy acetilcsoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R jelentése bifenililcsoport, amely R¹, R² és R³ csoporttal lehet szubsztituálva.

12. A 11. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R¹, R² és R³ közül egyikük jelentése 4'-alkil- vagy 4'-elágazó alkilcsoport.

13. A 12. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R¹, R² és R³ közül egyikük jelentése 4'-alkilcsoport.

14. A 12. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy R¹, R² és R³ közül egyikük jelentése 4'-elágazó alkilcsoport.

15. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, az

N-(6-klór-3-piridazinil)-5-(dimetil-amino)-1-naftalin-szulfonamid;

N-(6-klór-5-metil-3-piridazinil)-5-(dimetil-amino)-1-naftalin-szulfonamid;

N-(6-klór-4-metil-3-piridazinil)-5-(dimetil-amino)-1-naftalin-szulfonamid;

N-(6-klór-3-piridazinil)-(1,1'-bifenil-2-il)-szulfonamid;
vagy

N-(6-klór-3-piridazinil)-4'-(2-metil-propil)-(1,1'-bifenil)-2-szulfonamid

által alkotott csoportból.

16. Eljárás emlősök endotelinfüggő zavarainak kezelésére, azzal jellemezve, hogy az illető emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyületnek az endotelinfüggő betegség kezelésére hatásos mennyiségét adjuk be.

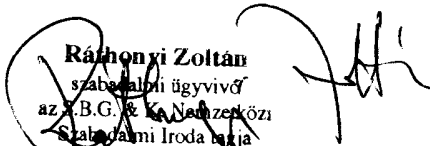
17. Eljárás magas vérnyomás kezelésére, azzal jellemezve, hogy az illető emlősnek egy 1. igénypont szerinti vegyület magas vérnyomás kezelésére hatásos mennyiségét adjuk be.

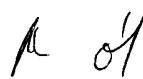
18. Eljárás vese-, érgomoly- vagy mezangiális sejt-működési rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyület vese- érgomoly- és mezangiális sejt-működési rendellenességek kezelésére hatásos mennyiségét adjuk be.

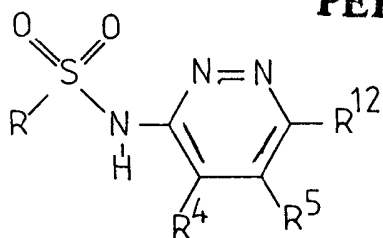
19. Eljárás endotoxémia kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyület endotoxémia kezelésére hatásos mennyiségét adjuk be.

20. Eljárás ischemia kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyület ischemia kezelésére hatásos mennyiségét adjuk be.

A meghatalmazott

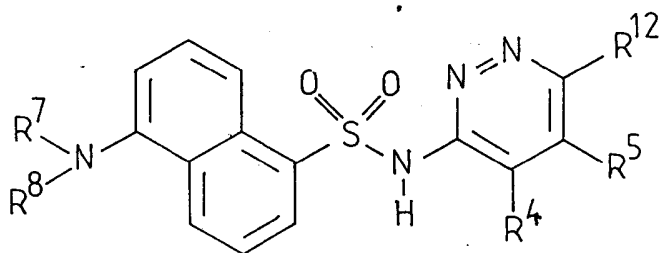

Ráthonyi Zoltán
szabványi ügyvivő
az A.B.G. & K. Nemzeti
Szabványi Iroda néven
H-1062 Budapest, Andrásy út 113
Telefón: 34-24-950; Fax: 34-24-323

1 lapnyi 

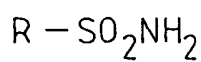
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

(I) ✓

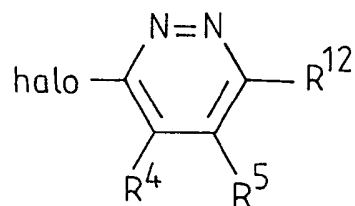
68421



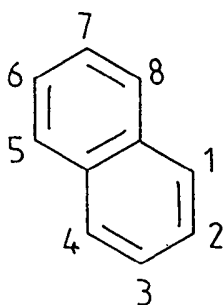
Ia



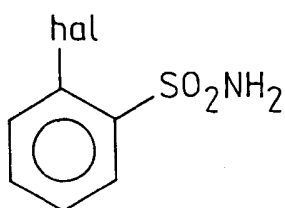
(II)



(III)



(a)



(b)