

34.738

P02 03 4 87

NYOMTATÉLMÉNY
VÁSÁRLATA

360/62

**Tetrahidrotiopirán-ftalazinon-származékok, mint
PDE4-inhibítorok**

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH

D-78467 Konstanz, Byk-Gulden-Strasse 2, Németország

K I V O N A T

A (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

- R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további kötést képeznek;
- A jelentése -S- (kénatom), -S(O)- (szulfoxid) vagy -S(O)₂ (szulfon);
- Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-csoport, ahol
- R3 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R4 jelentése halogénatom, 1-8 szénatomos alkoxi-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkoxi-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R5 jelentése halogénatom, 1-8 szénatomos alkoxi-csoport 3-5 szénatomos cikloalkoxi-csoport, 3-5 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R6 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport; és
 R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;
 vagy
 R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak,
 adott esetben oxigén- vagy kénatommal megszakított spiro-
 -kapcsolódású 5-, 6- vagy 7-tagú szénhidrogén-gyűrűt képez-
 nek]
 hatékony PDE4 inhibitorok.

04738

P 0 2 0 3 4 8 7

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

360/62

Tetrahidrotiopirán-ftalazinon-származékok, mint

PDE4-inhibítorok és ezeket tartalmazó gyógyszerek készítmények

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH

D-78467 Konstanz, Byk-Gulden-Strasse 2, Németország

Feltalálók:

HATZELMANN Armin Alter Wall 3, 78467 Konstanz, DE

BUNDSCHUH Daniela Rheingutstrasse 17, 78462 Konstanz, DE

KLEY Hans-Peter Im Weinberg 3b, 78476 Allensbach, DE

STERK Geert Jan Stadhouderslaan 38, 3583 JJ Utrecht, NL

VAN DER LAAN Ivonne Johanna M. Schaftstraat 73,

2264 DP Leidschendam, NL

TIMMERMAN Hendrik Wyttenbachweg 73, 2343 Oegstgeest, NL

Bejelentés napja: 2000. 10. 24.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/10445

A nemzetközi közzététel száma: WO 01/30777

Elsőbbségei: 1999. 10. 25. 99121243.2 EP

2000. 05. 12. 60/203.950 US

A találmány alkalmazási területe

A találmány a gyógyszeriparban gyógyászati hatóanyagok előállítására alkalmas új tetrahidrotiopirán-származékokra vonatkozik.

Ismert műszaki háttér

A WO 98/31674, WO 99/31071, WO 99/31090 és WO 99/47505 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban szelektív PDE4 gátló tulajdonságokkal rendelkező ftalazinon-származékok kerültek ismertetésre. A WO 94/12461 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban és az EP 0 763 534 sz. európai közrebocsátási iratban ismertetett 3-aril-piridazin-6-onok és arilalkil-diazinon-származékok szintén szelektív PDE4 inhibitorok.

A találmány leírása

Azt találtuk, hogy a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre kerülő és igényelt tetrahidrotiopirán-származékok meglepő és előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű vegyületek [mely képletben

R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további kötést képeznek;

A jelentése -S- (kénatom), -S(O)- (szulfoxid) vagy -S(O)₂ (szulfon);

Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-csoport, ahol

R3 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R4 jelentése halogénatom, 1-8 szénatomos alkoxi-csoport 3-7 szénatomos cikloalkoxi-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-

- metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R5 jelentése halogénatom, 1-8 szénatomos alkoxi-csoport 3-5 szénatomos cikloalkoxi-csoport, 3-5 szénatomos cikloalkilmetoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R6 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport; és
- R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; vagy
- R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, adott esetben oxigén- vagy kénatommal megszakított spirokapcsolódású 5-, 6- vagy 7-tagú szénhidrogén-gyűrűt képeznek]
- és e vegyületek sói, azzal a feltétellel, hogy az oltalmi körből ki vannak zárva azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése -S- (kénatom) és Ar jelentése (a) általános képletű fenil-csoport és R3 és R4 egyaránt halogénatomtól eltérő jelentésű.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

Az „1-4 szénatomos alkil-csoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-csoportok értendők, pl. butil-, izobutil-, szekunder butil-, tercier butil-, propil-, izopropil-, etil- vagy metil-csoport.

Az „1-4 szénatomos alkoxi-csoport” kifejezés oxigénatomot és egyenes- vagy elágazóláncú 1-4 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó csoportokra vonatkozik, pl. butoxi-, izobutoxi-, szekunder butoxi-, tercier butoxi-, propoxi-, izopropoxi-, etoxi- és metoxi-csoport.

Az „1-8 szénatomos alkoxi-csoport” kifejezésen oxigénatomot és egyenes- vagy elágazóláncú 1-8 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó csoportok értendők, pl. oktiloxi-, heptiloxi-, izoheptiloxi- (5-metil-hexiloxi-), hexiloxi-, izohexiloxi- (4-metil-pentiloxi-), neohexiloxi- (3,3-dimetil-butoxi-), pentiloxi-, izopentiloxi- (3-metil-butoxi-), neopentiloxi- (2,2-dimetil-propoxi-), butoxi-, izobutoxi-, szekunder-butoxi-, terciér butoxi-, propoxi-, izopropoxi-, etoxi- és metoxi-csoport.

A „halogénatom” kifejezésen bróm-, klór- és fluoratom értendő.

A „3-7 szénatomos cikloalkoxi-csoport” kifejezés a ciklopropiloxi-, ciklobutiloxi-, ciklopentiloxi-, ciklohexiloxi és cikloheptiloxi-csoportra vonatkozik. Előnyös a ciklopropiloxi-, ciklobutiloxi és ciklopentiloxi-csoport.

A „3-7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport” kifejezés a ciklopropil-metoxi-, ciklobutil-metoxi-, ciklopentil-metoxi-, ciklohexil-metoxi és cikloheptil-metoxi-csoportra vonatkozik. Előnyös a ciklopropil-metoxi-, ciklobutil-metoxi- és ciklopentil-metoxi-csoport.

A „3-5 szénatomos cikloalkoxi-csoport” kifejezésen a ciklopropoxi-, ciklobutoxi- és ciklopentoxi-csoport értendő.

A „3-5 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport” kifejezés a ciklopropil-metoxi-, ciklobutil-metoxi- és ciklopentil-metoxi-csoportra vonatkozik.

A „fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport” pl. 2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi-, perfluor-etoxi-, 1,2,2-trifluor-etoxi-csoport, előnyösen 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, 2,2,2-trifluor-etoxi-, trifluor-metoxi- és difluor-metoxi-csoport, különösen előnyösen difluor-met-

oxi-csoport lehet. A „túlnyomórészt” kifejezés ebben a vonatkozásban azt jelenti, hogy az 1-4 szénatomos alkoxi-csoportban levő hidrogénatomoknak több mint a fele helyén fluoratom van jelen.

Az „adott esetben oxigén- vagy kénatommal megszakított spirokapcsolódású 5-, 6- vagy 7-tagú szénhidrogéngyűrű” kifejezésen pl. ciklopentán-, ciklohexán-, cikloheptán-, tetrahydrofuran-, tetrahidropirán- és tetrahidrotiofén-gyűrű értendő.

Az (I) általános képletű vegyületek sói savakkal képezett addíciós sók. Különösen fontosak a gyógyászatban alkalmas és farmakológiailag elviselhető szervetlen és szerves savakkal képezett addíciós sók. E célra vízzoldható és vízzoldhatatlan savaddíciós sók alkalmazhatók. A sóképzéshez pl. sósav, hidrogénbromid, foszforsav, salétromsav, kénsav, ecetsav, citromsav, D-glukonsav, benzoésav, 2-(4-hidroxibenzóil)-benzoésav, vajsav, szulfoszalicilsav, maleinsav, laurinsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, oxálsav, borkősav, embonsav, sztearinsav, toluolszulfonsav, metánszulfon-sav vagy 3-hidroxibenzóésav alkalmazható. Attól függően, hogy egy- vagy többbázisú savat alkalmazunk és milyen sót kívánunk előállítani, ekvimoláris mennyiségű vagy attól eltérő mennyiségű savat alkalmazhatunk.

A gyógyászati szempontból nem megfelelő sókat - pl. a vegyületek ipari méretekben történő előállításánál kapott termékeket - a szakember által ismert eljárásokkal gyógyászatilag alkalmas sókká alakíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek és sóik - a szakember által ismert módon - különböző mennyiségű oldószert tartalmazhatnak, pl. a vegyületek kristályos formában történő izolálásakor. Az

(I) általános képletű vegyületek valamennyi szolvátja és különösen valamennyi hidrátja, továbbá az (I) általános képletű vegyületek sóinak valamennyi szolvátja és különösen valamennyi hidrátja szintén találmányunk tárgyát képezi.

Találmányunk egyik kiviteli alakját (1. kiviteli alak) képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

- R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további kötést képeznek;
- A jelentése $-S(O)-$ (szulfoxid) vagy $-S(O)_2-$ (szulfon);
- Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-csoport, ahol
- R3 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R4 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos cikloalkoxi-, 3-5 szénatomos cikloalkil-metoxi- vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R5 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
- R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; vagy
- R6 és R7 jelentése a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódik, spiro-kapcsolódású ciklopentán-, ciklohexán-, tetrahidrofurán vagy tetrahidropirán-gyűrűt képez.

A találmány 1. kiviteli alakját képező vegyületek közül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

- R1 és R2 együtt további kötést képez;
- A jelentése -S(O)- (szulfoxid) vagy -S(O)₂- (szulfon);
- Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-csoport; ahol
- R3 jelentése 1-2 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-2 szénatomos alkoxi-csoport;
- R4 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 3-5 szénatomos cikloalkoxi-csoport;
- R5 jelentése 1-2 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-2 szénatomos alkoxi-csoport;
- R6 jelentése metil-csoport;
- R7 jelentése hidrogénatom; vagy
- R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik spiro-kapcsolódású ciklopentán- vagy ciklohexán-gyűrűt képez, és e vegyületek sói.

A találmány szerinti 1. kiviteli alak közül különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

- R1 és R2 együtt további kötést képez;
- A jelentése -S(O)- (szulfoxid) vagy -S(O)₂- (szulfon);
- Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenilcsoport; ahol
- R3 jelentése metoxi-, vagy etoxi-csoport;
- R4 jelentése klóratom, metoxi-, etoxi- vagy ciklopentiloxi-csoport;
- R5 jelentése metoxi-csoport;
- R6 jelentése metil-csoport;
- R7 jelentése hidrogénatom; vagy

R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódik, spiro-kapcsolódású ciklopentán- vagy ciklohexán-gyűrűt képez.

A találmány további kiviteli alakját (2. kiviteli alak) képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R1 és R2 együtt további kötést képez;

A jelentése $-S(O)-$ (szulfoxid) vagy $-S(O)_2-$ (szulfon);

Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-csoport; ahol

R3 jelentése 1-2 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-2 szénatomos alkoxi-csoport;

R4 jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R5 jelentése 1-2 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-2 szénatomos alkoxi-csoport;

R6 jelentése metil-csoport;

R7 jelentése hidrogénatom; vagy

R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódik, spiro-kapcsolódású ciklopentán- vagy ciklohexán-gyűrűt képez.

A találmány szerinti 2. kiviteli alakban előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, és sóik, amelyekben

R1 és R2 együtt további kötést képez;

A jelentése $-S(O)-$ (szulfoxid) vagy $-S(O)_2-$ (szulfon);

Ar jelentése (a) általános képletű fenil-gyűrű; ahol

R3 jelentése metoxi-csoport; és

R4 jelentése metoxi-csoport.

Találmányunk további kiviteli alakját (3. kiviteli alak) képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további kötést képeznek;

A jelentése -S- (kénatom);

Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-gyűrű; ahol

R3 jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R4 jelentése halogénatom;

R5 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R6 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport; és

R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; vagy

R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, spiro-kapcsolódású ciklopentán-, ciklohexán-, tetrahydrofurán- vagy tetrahidropirán-gyűrűt képeznek.

A találmány 3. kiviteli alakján belül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R1 és R2 jelentése együtt további kötést képez;

A jelentése -S- (kénatom);

Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-gyűrű; ahol

R3 jelentése 1-2 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-2 szénatomos alkoxi-csoport;

R4 jelentése klóratom;

- R5 jelentése 1-2 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-2 szénatomos alkoxi-csoport;
- R6 jelentése metil-csoport; és
- R7 jelentése hidrogénatom; vagy
- R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, spiro-kapcsolódású ciklopentán- vagy ciklohexán-gyűrűt képeznek.

Találmányunk további kiviteli alakját (4. kiviteli alak) képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

- R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további kötést képeznek;
- A jelentése -S- (kénatom);
- Ar jelentése (b) általános képletű fenil-gyűrű; ahol
- R5 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R6 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport; és
- R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; vagy
- R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, spiro-kapcsolódású ciklopentán-, ciklohexán-, tetrahidrofurán- vagy tetrahidropirán-gyűrűt képez.

A találmány 4. kiviteli alakja szerint előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

- R1 és R2 jelentése együtt további kötést képez;
- A jelentése -S- (kénatom);

- Ar jelentése (b) általános képletű fenil-gyűrű; ahol
- R5 jelentése 1-2 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-2 szénatomos alkoxi-csoport;
- R6 jelentése metil-csoport; és
- R7 jelentése hidrogénatom; vagy
- R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, spiro-kapcsolódású ciklopentán- vagy ciklohexán-gyűrűt képeznek.

A találmány 4. kiviteli alakja szerint különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben R1 és R2 együtt további kötést képez;

- A jelentése -S- (kénatom);
- Ar jelentése (b) általános képletű fenil-gyűrű; ahol
- R5 jelentése metoxi-csoport;
- R6 jelentése metil-csoport; és
- R7 jelentése hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek királisak. Az (I) általános képletű vegyületek a 4a- és 8a-helyzetben tartalmazznak királis centrumot. Ha Ar jelentése (b) általános képletű fenil-gyűrű és az -R6 és -CH₂R7 csoportok különböző jelentésűek, úgy a dihidrofuran-gyűrűben további királis centrum van jelen. Előnyösek azonban azok az (I) általános képletű fenti vegyületek, amelyekben az -R6 és -CH₂R7 szubsztituens azonos jelentésű, vagy R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, spiro-kapcsolódású 5-, 6- vagy 7-tagú szénhidrogén gyűrűt képeznek.

Az (I) általános képletű vegyületek számozását a (IA) általános képletben tüntetjük fel.

Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek valamennyi elképzelhető tiszta diasztereomerjére és tiszta enantiomerjére, valamint ezek keverékeire - függetlenül a komponensek arányától, beleértve a racemátokat - kiterjed. Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek 4a- és 8a-helyzetében a hidrogénatomok cisz-konfigurációjúak. Különösen előnyösek azok a fenti vegyületek, amelyeknek az abszolút konfigurációja (a Cahn, Ingold és Prelog törvények szerint) a 4a-helyzetben S és a 8a-helyzetben R. A racemátok az irodalomból ismert módszerekkel a megfelelő enantiomerekre választhatók szét. A racém keverékeket előnyösen a ciklohexán-karbonsavak vagy 1,2,3,6-tetrahidro-benzoésavak szintjén (pl. A1 és A3 képletű kiindulási anyagok) optikailag aktív elválasztószerrel segítségével választhatjuk szét két diasztereomerre. Szétválasztószerként pl. optikailag aktív aminokat alkalmazhatunk, mint pl. az 1-fenil-etil-amin (+)- és (-)-formáját [(R)-(+)-1-fenil-etil-amin = (R)-(+)- α -metil-benzil-amin, vagy (S)-(-)-1-fenil-etil-amin = (S)-(-)- α -metil-benzil-amin)] és efedrint, valamint optikailag aktív kinin, cinkonin, cinkonidin és brucin alkaloidákat.

A találmány szerinti vegyületek pl. az 1. reakciósémán feltüntetett módon állíthatók elő.

A ciklohexán-karbonsavak vagy 1,2,3,6-tetrahidro-benzoésavak és 4-hidrazino-tetrahidropirán reakciója (I) általános képletű vegyületek képződéséhez vezet. A tetrahidrotiopirán-vegyületeket oxidációs reakcióval (I) általános képletű szulfonokká és szulf-oxidokká alakíthatjuk.

A fenti átalakításokat az irodalomból ismert eljárásokkal analóg módon hajthatjuk végre és pl. a példákban ismertetett módon járhatunk el.

A ciklohexán-karbonsavak és 1,3,5,6-tetrahidro-benzoésavak előállítása pl. a WO 98/31674, WO 99/31090 és WO 99/47505 nemzetközi közrebocsátási iratban került ismertetésre.

A találmány szerinti vegyületeket önmagukban ismert módszerekkel izolálhatjuk és tisztíthatjuk pl. oly módon, hogy az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk és a kapott maradékot megfelelő oldószerből átkristályosítjuk, vagy valamely szokásos tisztítási eljárásnak (pl. megfelelő hordozón végzett oszlop-kromatografálás) vetjük alá.

A sókat oly módon állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet a kívánt savat tartalmazó megfelelő oldószerben oldjuk, vagy az (I) általános képletű szabad bázis megfelelő oldószerrel képezett oldatához a kívánt savat hozzáadjuk. Oldószerként pl. ketonok (mint pl. acetone, metil-etil-keton, vagy metil-izobutil-keton), éterek (pl. dietil-éter, tetrahidrofuran vagy dioxán), klórozott szénhidrogének (pl. metilén-klorid vagy kloroform) vagy kis molekulatömegű alifás alkoholok (pl. etanol, izopropanol) alkalmazhatók. A sókat szűrés, lecsapás, az adott addíciós só nem feloldó oldószer hozzáadásával végzett kicsapás vagy az oldószer eltávolítása útján nyerhetjük ki. A sókat lúgosítással az (I) általános képletű szabad vegyületekké alakíthatjuk, amelyekből sókat képezhetünk. Ily módon a gyógyászati szempontból nem-alkalmas sókat gyógyászatilag alkalmas sókká alakíthatjuk.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk. Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek az előállításában a példákban nem közöljük, a példákban megadott eljárásokkal analóg módon vagy a szakember által ismert szokásos preparatív módszerekkel állíthatjuk elő.

A találmányunk szerinti vegyületek különösen előnyös képviselői a példákban leírt vegyületek és sóik.

Példák

Végtermékek

1. példa

(Cisz)-4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-metoxi-benzofurán-4-il)-2-(tetrahidrotiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

2,0 g A1 kiindulási anyag és 2,0 g 4-hidrazino-tetrahidrotiopirán-hidroklorid 20 ml piridinnel képezett elegyét 40 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot dietil-éterben oldjuk. Az oldatot egymás után 1 N sósavval és vizes nátrium-karbonát oldattal mossuk. Az éteres oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A terméket metanolból kristályosítjuk. Kitermelés 0,8 g. Op. 163-164 °C.

2. példa

(Cisz)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(1,1-dioxo-hexahidro-11⁶-tiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

0,65 g 3-klór-perbenzoesav 5 ml diklór-metánnal képezett oldatát 0 °C-on lassan 0,5 g A2 kiindulási anyag és 5 ml diklór-metán oldatához adjuk. A reakcióelegyet 0 °C-on 1 órán át, majd szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az elegyet 100 ml diklór-metánnal hígítjuk. Az oldatot egymás után 1 mólos nátrium-tioszulfát oldattal és vizes nátrium-karbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A terméket kromatográfiás úton és dietil-éteres kristályosítással tisztítjuk. Kitermelés 0,4 g. Op.: 196-198 °C.

3. példa

(Cisz)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(1-oxo-hexahidro-11⁴-tiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

A cím szerinti vegyületet a 2. vegyület készítésénél leírt módon 0,43 g A2 kiindulási anyagból és 0,27 g 3-klór-perbenzoesavból állítjuk elő. A terméket α - és β -szulfoxid keveréke formájában izoláljuk. Kitermelés 0,2 g. Op.: 158-159 °C.

4. példa

(Cisz)-4-(3-klór-4-metoxi-fenil)-2-(tetrahidrotiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

10 millimól (cisz)-4-(3-klór-4-metoxi-benzoil)-1,2,3,6-tetrahidrobenzoesav (a WO 99/47505 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírt módon állítjuk elő) és 15 millimól 4-hidrazino-tetrahidrotiopirán-hidroklorid 20 ml piridinnel képezett oldatát 40 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot dietil-éterben oldjuk. Az oldatot egymásután 1 N sósavval és vizes nátrium-karbonát oldattal mossuk. Az éteres oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A termék metanolos kristályosítás után 170-171 °C-on olvad.

5. példa

(Cisz)-4-(3-klór-4-metoxi-fenil)-2-(1-oxo-hexahidro-11⁴-tiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

A cím szerinti vegyületet 5 millimól 4.sz. vegyületből és 5 millimól 3-klór-benzoesavból a 2.sz. vegyület kapcsán leírt módon állítjuk elő. Az α - és β -szulfoxid keverékét izoláljuk. Op.: 197-199 °C.

6. példa

(Cisz)-4-(3,4-dietoxi-fenil)-2-(1,1-dioxo-hexahidro-11⁶-tiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

A cím szerinti vegyületet az A4 kiindulási anyagból a 2.sz. vegyület kapcsán leírtak szerint állítjuk elő. Op.: 195-197 °C.

7. példa

(Cisz)-4-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-metoxi-benzofurán-4-il)-2-(1,1-dioxo-hexahidro-11⁶-tiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

A cím szerinti vegyületet az 1.sz. vegyületből a 2.sz. vegyület kapcsán leírtak szerint állítjuk elő. Op.: 261-263 °C.

8. példa

(4aR,8aS)-(cis)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(1,1-dioxo-hexahidro-11⁶-tiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

5 millimól (R)-(+)- α -metil-benzil-amin só, a WO 98/31674 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerint előállított (cis)-2-(3,4-dimetoxi-benzoil)-1,2,3,6-tetrahidrobenzoesav és 7 millimól 4-hidrazino-tetrahidrotiopirán-hidroklorid 20 ml piridinnel képezett oldatát 18 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd az oldószert eltávolítjuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk és az oldatot egymás után híg sósavval és híg nátrium-karbonát oldattal mossuk. Ezután magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot a 2.sz. vegyület előállítása kapcsán leírt módon 5 millimól 3-klór-perbenzoesavval kezeljük. A terméket metanolból kristályosítjuk. Op.: 200-202 °C.

9. példa

(4aS,8aR)-(cis)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(1,1-dioxo-hexahidro-11⁶-tiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

A cím szerinti vegyületet a 8.sz. vegyület előállítására kapcsán leírt módon állítjuk elő azzal a változtatással, hogy (R)-(+)- α -metil-benzil-amin helyett (S)-(-)- α -metil-benzil-amint alkalmazunk. Op.: 203-204 °C.

10. példa

(Cisz)-4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-(1,1-dioxo-hexahidro-11⁶-tiopirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

A cím szerinti vegyületet az A5 kiindulási anyagból és 3-klór-perbenzoesavból a 2.sz. vegyület előállítására kapcsán leírtak szerint állítjuk elő. Op.: 214-215 °C.

Kiindulási anyagok előállítása

A1. példa

(Cisz)-2-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-metoxi-benzofurán-4-karbo-
nil)-1,2,3,6-tetrahidro-benzoesav

A cím szerinti vegyületet a WO 99/31090 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírt módon állítjuk elő.

A2. példa

(Cisz)-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-(tetrahidrotiopirán-4-il)-
-4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-ftalazin-1-on

A cím szerinti vegyületet a WO 98/31674 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírt módon állítjuk elő.

A3. példa

(Cisz)-2-(3,4-dietoxi-benzoil)-1,2,3,6-tetrahidro-benzoesav

A cím szerinti vegyületet a WO 99/47505 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírt módon állítjuk elő.

A4. példa

(Cisz)-4-(3,4-dietoxi-fenil)-2-(tetrahidropirán-4-il)-4a,5,8,8a-

-tetrahydro-2H-ftalazin-1-on

A cím szerinti vegyületet 10 millimól A3. kiindulási anyagból és 15 millimól 4-hidrazino-tetrahidrotiopirán-hidrokloridból az 1.sz. vegyület kapcsán leírt módon állítjuk elő. Op.: 127-129 °C.

A5. példa

(Cisz)-4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-(tetrahidropirán-4-il)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-ftalazin-1-on

10 millimól (cisz)-4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxi-benzoil)-1,2,3,6-tetrahidrobenzoészav és 15 millimól 4-hidrazino-tetrahidrotiopirán-hidroklorid 20 ml piridinnel képezett elegyét 40 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot dietil-éterben oldjuk. Az oldatot egymás után 1 N sósavval és vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk. Az éteres oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Metanolos kristályosítás után 116-117 °C-on olvadó kiindulási anyagot kapunk.

Kereskedelmi hasznosság

A találmány szerinti vegyületek hasznos farmakológiai tulajdonságaik révén iparilag alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek szelektív ciklikus nukleotid foszfodiészteráz (PDE) inhibitorok (specifikusan 4. típusú inhibitorok) és az alábbi indikációkban alkalmazhatók: bronchiális gyógyszerek (tágító hatásuk, valamint légzési ütemet vagy légzést fokozó hatásuk révén légúti elzáródások kezelése); értágító hatásuk révén erekciós zavarok megszüntetése; különösen gyulladásos természetű rendellenességek kezelése, pl. a légutak (aszthma megelőzés), bőr, belek, szemek, központi idegrendszer és az ízületek gyulladásainak

kezelése, és pedig a közvetítő anyagok mint pl. hisztamin, PAF (vérlemezke aktiváló faktor), arachidonsav-származékok pl. leukotriének) és prosztaglandinok, citokinek, interleukinok, kemokinok, alfa-, beta- és gamma-interferon, tumor nekrozis faktor (TNF) vagy oxigénmentes gyökök és proteázok által közvetített gyulladások kezelése. A találmány szerinti vegyületeket ebben az összefüggésben alacsony toxicitás, jó enterális felszívódás, magas biológiai értékesülés, nagy terápiás hatásszélesség és szignifikáns mellékhatások hiánya jellemzi.

A találmányunk szerinti vegyületek PDE-gátló tulajdonságaik révén a humán- és állatgyógyászatban alkalmazhatók pl. az alábbi betegségek kezelésére és megelőzésére: akut és krónikus (különösen gyulladásos és allergének által indukált) különböző eredetű légúti rendellenességek (bronchitis, allergiás bronchitis, bronchiális asztma, emphysema, COPD); dermatózisok (különösen burjánzások, gyulladásos és allergiás típusúak) pl. psoriasis (vulgaris), toxikus és allergiás érintkezési ekcéma, atopikus ekcéma, seborrheás ekcéma, Lichen simplex, leégés okozta sérülések, az anogenitális területen fellépő pruritus, alopecia areata, hipertrófiás hegek, discoid lupus erythematosus, follikuláris és szélesen elterjedt pyodermias, endogén és exogén akne, akne rosacea és más burjánzások, gyulladásos és allergiás bőrbetegségek; TNF és leukotriének túlzott felszabadulásán alapuló rendellenességek, pl. arthritis típusú rendellenességek (reumatoid arthritis, reumatoid spondylitis, osteoarthritis és más arthritikus állapotok), az immunrendszer rendellenességei (AIDS, szklerózis multiplex), graft versus gazdaszervezet reakció, allograft kilökődések, különböző típusú sokkok [szeptikus sokk, endotoxin sokk, gram-negatív szepszis, toxikus sokk-

-szindróma és ARDS (felnőtt légzési depressziós szindróma] és a gasztrointesztinális tartományban fellépő általános gyulladások (Crohn-féle betegség és fekélyes colitis); a felső légutak tartományaiban (garat, orr) és a szomszédos tartományokban (paranazális szinuszok, szemek) fellépő, allergiás és/vagy krónikus hibás immunológiai reakciókon alapuló rendellenességek, pl. allergiás rhinitis/sinusitis, krónikus rhinitis/sinusitis, allergiás conjunctivitis és orrpolipok; PDE inhibitorokkal kezelhető szívrendellenességek, pl. szívelégtelenség; vagy a PDE inhibitorok szövetrelaxáns hatása révén kezelhető rendellenességek, pl. erekciós működészavarok vagy vesekólika és vesekővel kapcsolatos uréterek. A találmány szerinti vegyületek továbbá diabetes insipidus és agyi metabolikus gátlással társult állapotok, pl. cerebrális szenilitás, szenilis elbutulás (Alzheimer betegség) Parkinson-betegséggel társult memóriakárosodás vagy multiinfarktusos demencia; továbbá a központi idegrendszer betegségei (pl. depressziók vagy arteroszklerotikus demencia) kezelésére alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás valamely fenti betegségben szenvedő emlősök - beleértve az embert - kezelésére. Az eljárást az jellemzi, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony és elviselhető mennyiségben egy vagy több találmány szerinti vegyületet adunk be.

Találmányunk tárgya továbbá a találmány szerinti vegyületek, betegségek - különösen a fent említett betegségek - kezelésére és/vagy megelőzésére történő felhasználásra.

Találmányunk tárgya továbbá a találmány szerinti vegyületek felhasználása a fentemlített betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk tárgya továbbá a fentemlített betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas, egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati termék, amely valamely csomagolóanyagot és a csomagoló anyagban levő, 4 típusú ciklikus nukleotid foszfodiészterázok (PDE 4) hatásainak antagonizálására és PDE 4 által közvetített rendellenességek tüneteinek javítására képes egy vagy több találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz; mimellett a csomagoló anyag a benne levő gyógyászati hatóanyag PDE 4 által közvetített rendellenességeket megelőző vagy kezelő hatását jelző címkét vagy csomagolás inzertet tartalmaz.

A csomagolóanyag, a címke és a csomagolás inzert egyébként a hasonló hatású gyógyszerek kiszerelésében levő csomagolóanyagokhoz, címkékhez és csomagolás inzertekhez hasonló.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket a gyógyszer-gyártás önmagukban ismert eljárásaival állíthatjuk elő.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben az (I) általános képletű vegyületet (hatóanyag) önmagában vagy előnyösen megfelelő gyógyászati segédanyagokkal együtt alkalmazzuk pl. tabletták, bevonatos tabletták, kapszulák, kúpok, tapaszok, emulziók, szuszpenziók, gélek vagy oldatok formájában. A készítmények hatóanyagtartalma előnyösen 0,1-95 %.

A találmányunk szerinti gyógyászati készítményekben levő segédanyagok megválasztása a szakember tudásához tartozik. A találmány szerinti gyógyászati készítmények oldószereken, gél-képzőkön, kenőcs-alapanyagokon kívül további excipienseket is tartalmazhatnak (pl. antioxidánsokat, diszpergáló-, emulgeáló-, tartósító-, szolubilizálószereket és behatolást elősegítő adalékokat).

A légzőrendszer kezelésére a találmányunk szerinti vegyületeket előnyösen belélegzés útján juttatjuk a szervezetbe. A hatóanyagot közvetlenül por alakjában (előnyösen mikronizált formában) vagy a hatóanyagot tartalmazó oldatok vagy szuszpenziók porlasztásával alkalmazhatjuk. Az ilyen készítményekkel és adagolási módokkal kapcsolatban pl. a 163 965 sz. európai szabadalom kitanítására hivatkozunk.

Dermatózisos kezelésénél a találmány szerinti vegyületeket előnyösen helyi úton alkalmazható készítmények formájában használjuk. Az ilyen gyógyszerek előállításakor során a találmány szerinti vegyületeket (hatóanyag) előnyösen megfelelő gyógyászati segédanyagokkal összekeverjük, majd megfelelő gyógyászati készítményekké alakítjuk. A gyógyászati készítmények előnyösen pl. porok, emulziók, szuszpenziók, spray, olajok, kenőcsök, zsíros kenőcsök, krémek, paszták, gélek, vagy oldatok lehetnek.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket önmagukban ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Az (I) általános képletű hatóanyagok dózisa a PDE inhibitorok dózisának szokásos nagyságrendjébe esik. Dermatózisos kezelésére helyi felhasznált gyógyászati készítmények (pl. kenőcsök) hatóanyagtartalma pl. 0,1-99 %. Belélegeztetés esetén a napi dózis általában 0,1-3 mg. Szisztémás kezelés esetén (p.o. vagy i.v.) a napi dózis általában 0,03-3 mg/kg.

Biológiai vizsgálatok

A sejtszinten kifejtett PDE 4 gátlás vizsgálatánál a gyulladásos sejtek aktiválásának különös jelentőséget tulajdonítanak. Példaként a neutrofil granulociták FMLP (N-formil-metionil-leucil-fenilalanin) által indukált szuperoxid termelését említjük meg, amely luminál-amplifikált kemolumineszcenciával mérhető [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA és Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. „Immunology Series” 57, 47-76,

(1992); kiadó: Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

A kemilumineszcenciát és citokin kiválasztást, valamint a gyulladás előtti közvetítő anyagok gyulladásos sejteken való kiválasztását gátló anyagok - különösen neutrofil és eozinofil granulociták, T-limfociták, monociták és makrofágok - a PDE 4-t gátolják. A foszfodiészteráz családhoz tartozó fent említett izoenzim különösen granulocitákban van jelen. Ennek gátlása az intracelluláris ciklikus AMP koncentráció növekedéséhez és ezáltal a celluláris aktivitás gátlásához vezet. A találmányunk szerinti vegyületek által előidézett PDE 4 gátlás tehát a gyulladásos folyamatok visszaszorításának központi indikátora [Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. *Biochem Pharmacol* **43**, 2041-2051, (1992), Torphy TJ és tsai.: Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. *Thorax* **46**, 512-523, (1991); Schudt C és tsai: Zardaverine: a cyclic AMP PDE I inhibitor. In „New Drugs for Asthma Therapy”, 379-402, Birkhäuser Verlag Basel (1991); Schudt C és tsai: Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **344**, 682-690, (1991); Tenor H and Schudt C, Analysis of PDE isoenzyme profiles in cells and tissues by pharmacological methods. In „Phosphodiesterase Inhibitors”, 21-40, „The Handbook of Immunopharmacology”, Academic Press, (1996); Hatzelmann A et al., Enzymatic and functional aspects of dual selective PDE3/4-Inhibitors. In „Phosphodiesterase Inhibitors”, 147-160, „The Handbook of Immunopharmacology”, Academic Press, (1996)].

PDE 4 aktivitás gátlása

Az aktivitás tesztet Bauer és Schwabe mikrotiter lemezekre adaptált módszerével [Naunyn-Schmiederberg's Arch. Pharmacol. 31, 193-198, (1980)] végezzük el. A teszt első lépésében PDE reakciót hajtunk végre. A 2. lépésben a keletkező 5'-nukleotidot Crotalus Atrox-ból nyert kígyóméreg 5'-nukleotidázzal töltésnélküli nukleoziddá hasítjuk. A 3. lépésben a nukleozidot a visszamaradó töltött szubsztrátumtól ioncserélő oszlopon elválasztjuk. Az oszlopokat 2 ml 30 mM ammónium-formiát (pH 6,0) felhasználásával közvetlenül minikémcsövekbe eluáljuk, amelyekhez a számláláshoz további 2 ml szcintillációs folyadékot adunk.

A találmány szerinti vegyületek fentiek szerint meghatározott gátló értékeit az alábbi A-táblázatban tüntetjük fel. A teszt-vegyületeket az előállítási példa sorszámaival azonosítjuk.

A-táblázat

PDE 4 aktivitás gátlása [-log IC₅₀ (mól/l) formájában mérve]

Teszt-vegyület	-log IC ₅₀
1	9,34
2	8,45
3	8,51
5	8,20
6	8,02
7	9,00
9	9,20
10	9,43

Szabadalmi igénypontok**1. (I) általános képletű vegyületek**

[mely képletben

R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további kötést képeznek;

A jelentése -S- (kénatom), -S(O)- (szulfoxid) vagy -S(O)₂ (szulfon);

Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-csoport, ahol

R3 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R4 jelentése halogénatom, 1-8 szénatomos alkoxi-csoport 3-7 szénatomos cikloalkoxi-csoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R5 jelentése halogénatom, 1-8 szénatomos alkoxi-csoport 3-5 szénatomos cikloalkoxi-csoport, 3-5 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R6 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport; és

R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; vagy

R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, adott esetben oxigén- vagy kénatommal megszakított spiro-kapcsolódású 5-, 6- vagy 7-tagú szénhidrogén-gyűrűt képeznek]

és e vegyületek sói, kivéve azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése -S- (kénatom), Ar jelentése

(a) általános képletű fenil-gyűrű és R3 és R4 egyaránt halogénatomtól eltérő jelentésű.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további kötést képeznek;

A jelentése $-S(O)-$ (szulfoxid) vagy $-S(O)_2-$ (szulfon);

Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-csoport, ahol

R3 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R4 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos cikloalkoxi-, 3-5 szénatomos cikloalkil-metoxi- vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R5 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

R6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; vagy

R6 és R7 jelentése a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódik, spiro-kapcsolódású ciklopentán-, ciklohexán-, tetrahidrofurán vagy tetrahidropirán-gyűrűt képeznek.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R1 és R2 együtt további kötést képez;

A jelentése $-S(O)-$ (szulfoxid) vagy $-S(O)_2-$ (szulfon);

- Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenilcsoport; ahol
R3 jelentése metoxi-, vagy etoxi-csoport;
R4 jelentése klóratom, metoxi-, etoxi- vagy ciklopentiloxi-
-csoport;
R5 jelentése metoxi-csoport;
R6 jelentése metil-csoport;
R7 jelentése hidrogénatom; vagy
R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak,
spiro-kapcsolódású ciklopentán- vagy ciklohexán-gyűrűt
képeznek.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyü-
letek és sóik, amelyekben

- R1 és R2 együtt további kötést képez;
A jelentése $-S(O)-$ (szulfoxid) vagy $-S(O)_2-$ (szulfon);
Ar jelentése (a) általános képletű fenil-gyűrű; ahol
R3 jelentése metoxi-csoport; és
R4 jelentése metoxi-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyü-
letek és sóik, amelyekben

- R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további
kötést képeznek;
A jelentése $-S-$ (kénatom);
Ar jelentése (a) vagy (b) általános képletű fenil-gyűrű; ahol
R3 jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral telje-
sen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport;
R4 jelentése halogénatom;

- R5 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R6 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport; és
- R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; vagy
- R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, spiro-kapcsolódású ciklopentán-, ciklohexán-, tetrahidrofurán- vagy tetrahidropirán-gyűrűt képeznek.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

- R1 és R2 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt további kötést képeznek;
- A jelentése -S- (kénatom);
- Ar jelentése (b) általános képletű fenil-gyűrű; ahol
- R5 jelentése halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R6 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport; és
- R7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport; vagy
- R6 és R7 a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, spiro-kapcsolódású ciklopentán-, ciklohexán-, tetrahidrofurán- vagy tetrahidropirán-gyűrűt képeznek.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

- R1 és R2 együtt további kötést képez;
- A jelentése -S- (kénatom);

Ar jelentése (b) általános képletű fenil-gyűrű; ahol
R5 jelentése metoxi-csoport;
R6 jelentése metil-csoport; és
R7 jelentése hidrogénatom.

8. Az 1.-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a 4a- és 8a-helyzetben levő hidro-génatomok cisz-konfigurációjúak.

9. Az 1.-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a 4a-helyzet abszolút konfigurációja S és a 8a-helyzet abszolút konfigurációja R (a Cahn, Ingold és Prelog szabályok szerint).

10. Gyógyászati készítmény, amely egy vagy több, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és szokásos gyógyászati segédanyagokat és/vagy hordozóanyagokat tartalmaz.

2 oldal megvan

2002. 11.25

PK

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Tóth György
2002. 11.25
2002. 11.25

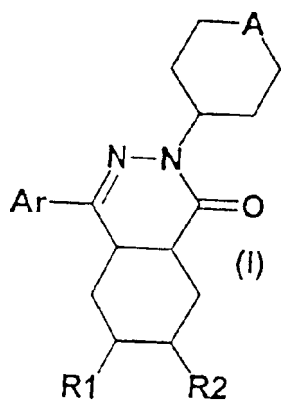
P 0 2 0 3 4 8 7

34736

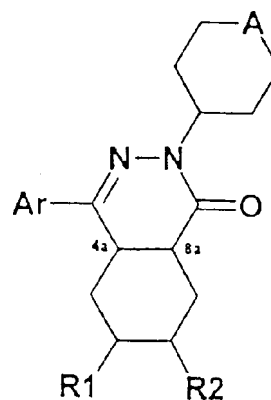
2/1

A2

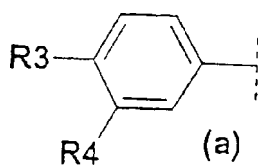
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



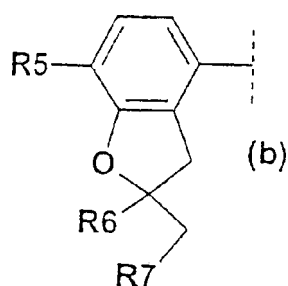
(I)



(IA)



(a)



(b)

1. reakcióséma

