

KIVONAT

Szubsztituált aromás gyűrűt tartalmazó vegyületek, eljárás előállításukra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és ezek alkalmazása

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és sói a képletben

R^1

jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,

X

jelentése metiléncsoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,

Y

jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport vagy adott esetben szubsztituált nitrogénatom, és

az A

gyűrű jelentése 5–8-tagú gyűrű adott esetben 1–4-szeresen valamely következő (1)–(4) pont szerinti szubsztituenssel szubsztituálva:

- (1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,
- (2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,
- (3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, és
- (4) halogénatom,

Ar

jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport;

a (b)

általános képletű csoport (b1) vagy (b2) általános képletű csoportnak felel meg, ahol

m

értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n

értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több, mint 4,

azzal a megkötéssel, hogy, ha X jelentése metiléncsoport, Y jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is. Az (I) általános képletű vegyületek visszaszorítják a nitrogén(II)-oxid szintáz-eredetű NO termelődést és/vagy a gyulladásos citokinek termelődését.



P02 02 736

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Szubsztituált aromás gyűrűt tartalmazó vegyületek, eljárás előállításukra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és ezek alkalmazása

A találmány új cikloalkén-származékokra, ezek előállítási eljárására, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, és ezek alkalmazására vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek elnyomják az indukálható (stimulálható) nitrogén-oxid szintáz-eredetű nitrogén(II)-oxid (NO) termelést és/vagy a gyulladásos citokinek, így TNF- α , IL-1, IL-6, stb. termelést. Ily módon a találmány szerinti vegyületek alkalmasak különböző betegségek, így szívbetegségek, autoimmun betegségek, gyulladásos betegségek, központi idegrendszer betegségei, fertőzéses betegségek, szepszis, septicus sokk, stb. megelőzésére és kezelésére.

A nitrogén-oxidról (NO) leírták, hogy különböző szerepet játszanak emlősök szervezetében a fiziológiai aktivitásban; így például értágító hatásúak az érrendszerben [Pharmacol. Rev., 43. kötet, 109-142 (1991)], tumor sejt kiírtó hatásúak a leukocita rendszerben [Curr. Opin. Immunol., 3. kötet, 65-70 (1991)], és nurotranszmitterek az idegrendszerben [Neuron, 8. kötet, 3-11 (1992)]. Alapvetően az NO L-arginiből képződik NO-szintáz (NOS) hatására, és jelenleg három különböző izoform jelenlétét mutatták ki, ezek a genetikai ideg NOS, vaszkuálirs



endoteliális NOS és indukálható (stimulálható) NOS (iNOS) [Cell, 70. kötet, 705-707 (1992)]. A jelenlétük módozata alapján az iNOS-sal szemben az első kettőt konstitutív NOS-ként (cNOS) említik.

A cNOS a vaszkuláris endoteliális sejtben és neuroci-tákban van jelen, kalcium-calmodulin-függő, kis mennyiségű NO-t termel a különböző receptor stimulációk hatására és az előbb említett fiziológiai szabályozásokért felelős. Ezzel szemben az iNOS-t különböző citokinek, bakteriális lipopoliszacharidok (LPS), stb. indukálják és nagy mennyiségű NO-t termelnek nyújtott módon makrofágokban, neurofilekben, stb. és károsítják és ártalmasak a sejtekre és szövetekre a termelés helyén, miközben a fentiekben említett fiziológiai aktivitást mutatják [Immunol. Today, 13. kötet, 157-160 (1992)]. Az iNOS-t expresszáló ismert sejtek és szövetek a fentiekben említett sejtek, továbbá a hepatociták, kupffer sejtek, glia sejtek, vaszkuláris simaizom sejtek, vaszkuláris endoteliális sejtek, a szívizom belső membránjai, szívizom sejtek, mesangialis sejtek, chondrocyták, synovialis sejtek, hasnyálmirigy β sejt, osteoclast-ok, stb. [FASEB J., 6. kötet, 3051-3064 (1992), Arch Surg., 128. kötet, 396-401 (1993), J. Biol. Chem., 44. kötet, 27580-27588 (1994), J. Cell. Biochem., 57. kötet, 399-408 (1995)].

Mostanáig az L-arginin analógokról [Pharmacol. Rev., 43. kötet, 109-142 (1991)], aminoguanidinről [Br. J. Pharmacol., 110. kötet, 963-968 (1993)], az S-etilizotiokarbamidről [J. Biol. Chem., 43. kötet, 26669-26676 (1994)], stb., írták le, hogy iNOS-gátlók.

Ismert továbbá, hogy a citokineket (így $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, stb.) különböző sejtek választják ki (így monociták, makrofágok, limfociták, neutrofilek, fibroblasztok, vaszkuláris endoteliális sejtek, stb.) és nagy szerepük van a gyulladásos alapuló biológiai védekező és immun rendszerekben [The Cytokine Handbook, 2. kiadás, Academic Press Limited (1994), Advances Immunol., 62. kötet, 257-304 (1996)].

Tisztázták, hogy a $\text{TNF-}\alpha$ és IL-1 citokineknek hatásuk van a következő esetekben: (1) láz, (2) a gyulladásos sejtek, így makrofágok, neutrofilek, stb., aktiválásában és gyorsított kemotaxisában, (3) indukálják a gyulladásos citokineket, mint IL-1, IL-6, IL-8, TNF , CSF, stb. és akut proteineket, (4) elősegítik különböző kémiai közvetítők, így NO, O_2^- , PAF, prosztaglandin, leukotrién, proteáz, stb. termelődését; továbbá az IL-6 hatásos a következő esetekben (1), akut proteinek bevezetése, (2) vérlemezke növekedés, (3) limfociták és NK sejtek differenciálódása és aktiválása, (4) osteoclastok növekedése, stb. Azonban, ezen citokinek túlzott mértékű és nem megfelelő helyen és időben történő termelődése nem kedvező a szervezetek számára. Így például azt találták, hogy ezen citokineknek szerepük van különböző betegségek esetében, így például a következőknél: cachexia, allergiás betegségek, reumás artritisz, kelések, implantátumok kilökődése, anemia, arteriosclerosis, autoimmun betegségek, diabetesz, központi idegrendszeri betegségek, gyulladásos bélbetegségek, szívbetegségek, hepatitis, cirrhosis, vesegyulladás, osteoporosis, psoriasis, szepszis, stb., amelyeket véglények, baktériumok, gombák, vírusok, rák, stb. vált ki. Leírták, hogy azok az

anyagok, amelyek elfojtják vagy antagonizálják a TNF- α , IL-1, IL-6, stb. termelődést, terápiás szerként alkalmazhatók ezen betegségeknél [Eur. J. Immunol., 18. kötet, 951-956 (1991), Immunol., 83. kötet, 262-267 (1994), Proc. Natl. Acad. Sci., 93. kötet, 3967-3971 (1997), J. Immunol., 147. kötet, 1530-1536 (1991), Immunol. Today, 12. kötet, 404-410 (1991)].

Mivel az anyagok, amelyek elfojtják az iNOS stimulálható sejtek általi NO termelődést - így alkalmasak a következő betegségek kezelésére: szívbetegségek, autoimmun betegségek, gyulladásos betegségek, szeptikus sokk, stb. és így profilaktikusan és terápiásan használhatók különböző betegségeknél, így arteriosclerosis, myocarditis, cardiális myopatia, agy ischémiás elváltozások, Alzheimer kór, multiplex sclerosis, szeptikus sokk, rheumás arthritis, osteoarthritis, gyomorfekély, duodenális fekély, fekélyes colitis, diabetesz, glomeruláris nephritis, osteoporosis, pneumonia, hepatitis, psoriasis, implantátum kilökődés, fájdalom, stb. - és mivel a citokinek sélsejtjei különbözőek például a gyulladásos rendszerben, a vaszkuláris rendszerben, a központi idegrendszerben, a hematopoietikus rendszerben, az endokrin rendszerben, stb., ezek biológiai aktivitása is különböző. Ezen vegyületek azonban nem teljesen megfelelőek hatás szempontjából és különböző problémákat vetnek fel, így nemcsak az iNOS-t gátolják, hanem a cNOS-t is, amely a fiziológiai hatásokért felelős. Így módon a találmányunk célja javított szer biztosítása különböző betegségek, így szívbetegségek, autoimmun betegségek, gyulladásos betegségek, szeptikus sokk, stb. megelőzésére és kezelésére.

A fentiek alapján széleskörű tanulmányozás és kísérletek alapján felismertük, hogy az alábbi (I) általános képletnek megfelelő vegyületek és sói alkalmasak az előbb említett betegségek megelőzésére és kezelésére, amelyek elfojtják az NO termelődést az iNOS indukálható (stimulálható) sejtekből és/vagy a gyulladásos citokinek termelődését - a képletben

R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport,

X jelentése metilén-csoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,

Y jelentése adott esetben szubsztituált metilén-csoport vagy adott esetben szubsztituált nitrogénatom, és

az A gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű adott esetben 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pont szerinti szubsztituenssel szubsztituálva:

(1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport,

(2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport,

(3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, és

(4) halogénatom,

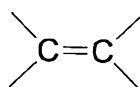
Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport;

a (b) általános képletű csoport (b1) vagy (b2) általános képletű csoportnak felel meg, ahol

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több, mint 4,

azzal a megkötéssel, hogy, ha X jelentése metiléncsoport, Y jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport, a vegyületekre jellemző egy olyan kémiai szerkezet, amelynél a karbonsav-észtercsoport vagy karbonilcsoport és a szulfonamidcsoport vagy szulfonilcsoport közül legalább egy



szerkezetnél szubsztituálva van és mindkettő szubsztituálva van két szomszédos cikloalként alkotó szénatomon.

Azt találtuk, hogy a fenti vegyületek kémiai szerkezetük alapján különlegesen jó gátló hatásúak az NO és/vagy citokin képződésre, és kiváló hatásúak nemcsak az NO termelődés gátlására iNOS indukálható sejtből, hanem a gyulladásos citokinek termelődését is gátolják, a vegyületek sokkal hatásosabban alkalmazhatók profilaktikus vagy terápiás szerként, mint a szokásos hatóanyagok, továbbá, hogy a vegyületek kiválóan alkalmaznak klinikai gyógyszerként különböző betegségek esetén, így szívbetegségek, autoimmun betegségek, gyulladásos betegségek, szeptikus sokk, stb. esetén, ahol a gyulladásos citokinek, így TNF- α , IL-1, IL-6, stb. és NO nem egymástól függetlenül

hatnak, hanem a betegségek súlyosodását, tovább fejlődését okozzák összetett összefüggésük alapján.

A fentieknek megfelelően a találmányunk a következőkre vonatkozik:

- [1] (I) általános képletű vegyületek és sói - a képletben R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, egy OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,
- X jelentése metiléncsoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,
- Y jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport vagy egy adott esetben szubsztituált nitrogénatom, és
- az A gyűrű jelentése egy 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben még 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pont szerinti szubsztituenssel szubsztituálva van:
- (1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,
 - (2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,
 - (3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, és
 - (4) halogénatom,

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport;

a (b) általános képletű csoport (b1) vagy (b2) általános képletű csoportnak felel meg, ahol

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több, mint 4,

azzal a megkötéssel, hogy, ha X jelentése metiléncsoport, Y jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport;

[2] az [1] pont szerinti vegyületek, ahol

R¹ jelentése

(i) alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport és amely alifás szénhidrogéncsoportok adott esetben 1-4-szeresen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: egy heterociklusos csoport, oxo-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-10 szénatomos cikloalkiloxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, 7-10 szénatomos aralkiloxi-, heterociklusos oxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), 3-10 szénatomos cikloalkiltio- (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), 6-10 szénatomos ariltio- (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), 7-19 szénatomos aralkiltio- (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), heterociklusos tio-, heterociklusos szulfinil-, heterociklusos szulfonil-, nitro-, halogén-, ciano-, karboxil-, 1-10 szénatomos alkoxikarbonil-, 3-6 szénatomos cikloalkiloxikarbonil-, 6-10 szénatomos

ariloxikarbonil-, 7-19 szénatomos aralkiloxikarbonil-, heterociklusos oxikarbonil-, 6-10 szénatomos arilkarbonil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, 3-5 szénatomos alkenoil-, 6-10 szénatomos arilkarboniloxi-, 2-6 szénatomos alkanoiloxi-, 3-5 szénatomos alkenoiloxi-, karbamoil- (amely adott esetben egy vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, 1-7 szénatomos acil- vagy 1-4 szénatomos alkoxifenil-csoporttal szubsztituálva van), tiokarbamoil- (amely adott esetben egy vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van), karbamoiloxi- (amely adott esetben egy vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van), 1-6 szénatomos alkanoilamino-, 6-10 szénatomos arilkarbonilamino-, 1-10 szénatomos alkoxi-karboxamido-, 6-10 szénatomos ariloxi-karboxamido-, 7-19 aralkiloxi-karboxamido-, 1-10 szénatomos alkoxi-karboniloxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-karboniloxi-, 7-19 szénatomos aralkiloxi-karboniloxi-, 3-10 szénatomos cikloalkiloxi-karboniloxi- vagy ureidocsoport (amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van) (a továbbiakban A szubsztituens csoport) vagy egy 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen valamely A csoportba tartozó szubsztituenssel szubsztituálva van (a továbbiakban B csoport), a fentiekben említett heterociklusos csoport egy 5-8-tagú heterociklusos csoport, amely a szénatomok mellett 1-4 heteroatomot tartalmaz a nitrogénatom (adott esetben oxidálva), oxigénatom és kénatomok közül vagy ezek kon-

denzált gyűrűje, amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, oxo- vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituálva van, és a fentiekben említett szubsztituensek együtt egy alifás szénhidrogéncsoporttal egy kondenzált gyűrűt alkothatnak, amely 1-4-szeresen valamely B szubsztituenssel szubsztituálva van,

(ii) 6-14 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben 1-5-szörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxil-, nitro-, ciano-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkanoilamino-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 6-10 szénatomos aril-, halogén-1-4szénatomos alkil-, halogén-1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 5-tagú aromás heterociklusos-, karbamoil-, 1-4 szénatomos alkil-karbamoil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-1-4 szénatomos alkil-karbamoil- vagy 1,3-diacilguanidino-1-4 szénatomos alkilcsoport (a továbbiakban C szubsztituens csoport),

(iii) 5-8-tagú heterociklusos gyűrű, amely a szénatomok mellett 1-4 heteroatomot tartalmaz a nitrogén- (adott esetben oxidálva), oxigén- és kénatomok közül, vagy ezek kondenzált gyűrűje, amely heterociklusos csoport 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, oxo- vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituálva lehet,

(iv) OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-

20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben a fenti B szubsztituens csoport szerinti szubsztituensekkel szubsztituálva lehetnek, vagy

(v) (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy egy alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport, amely adott esetben a B szubsztituens csoport valamelyikével szubsztituálva lehetnek,

X jelentése metiléncsoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,

Y jelentése

(i) metiléncsoport, amely adott esetben egy vagy többszörösen 1-6 szénatomos alkil-, hidroxi-1-6 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van, vagy

(ii) nitrogénatom, amely adott esetben egy vagy többszörösen 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxi-szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

az A gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben még 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pontba tartozó valamely szubsztituenssel szubsztituálva van:

(1) egy alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos

cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy többszörösen a fenti B szubsztituens csoporttal szubsztituálva vannak,

(2) 6-14 szénatomos aril-, amely adott esetben egy vagy többszörösen valamely C szubsztituens csoporttal szubsztituál van,

(3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy többszörösen valamely B szubsztituens csoporttal szubsztituálva vannak, és

(4) halogénatom,

Ar jelentése 6-14 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben egy vagy többszörösen valamely C csoporttal szubsztituálva van,

a (b) általános képletű csoport (b1) vagy (b2) csoportnak felel meg, ahol

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több, mint 4,

[3] az [1] pont szerinti vegyületek, ahol az A gyűrű jelentése egy 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben rövid szénláncú alkil- vagy fenilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, R^1 jelentése OR^{1a} , ahol R^{1a} jelentése adott esetben

szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport és Ar jelentése egy adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

[4] a [3] pont szerinti vegyületek, ahol R^{1a} jelentése etilcsoport,

[5] a [3] pont szerinti vegyületek, ahol Ar jelentése halogénfenil-, rövid szénláncú alkilfenil- vagy fenilcsoport, amely halogénatommal és rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva van,

[6] a [3] pont szerinti vegyületek, ahol Ar jelentése egy (c) általános képletű csoport, ahol R^3 jelentése halogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és a B gyűrű még halogénatommal szubsztituálva lehet,

[7] az [1] pont szerinti vegyületek, ahol a (b) csoport (b1) csoportnak felel meg,

[8] a [6] pont szerinti vegyületek, ahol Ar jelentése (c1) általános képletű csoport, ahol R^3 és R^{3b} jelentése azonos vagy különböző és mindegyik halogénatom,

[9] az [1] pont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben egy vagy többszörösen szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, n értéke 1 és m értéke 1,

[10] az [1] pont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése $OR^{1a'}$ általános képletű csoport - $R^{1a'}$ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport - , a (b) csoport (bb) csoportnak felel meg, X jelentése metiléncsoport vagy oxigénatom, Y jelentése metiléncsoport vagy -NH-, Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kétszeresen halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituálva van,

[11] az [1] pont szerinti vegyületek, ahol R^1 jelentése OR^{1a} - $R^{a'}$ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport - a (b) csoport (bb) csoportnak felel meg, X jelentése metilénecsoport és Y jelentése metilénecsoport, vagy X jelentése oxigénatom és Y jelentése -NH- és Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben két halogénatomot tartalmaz (például 2-klór-4-fluorfenil-csoport, stb.),

[12] etil-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát, etil-(+)-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát- vagy etil-3-[(2-klór-4-fluorfenil)sulfamoi]-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilát,

[13] az [1] pont szerinti vegyületek prodrugja,

[14] Az (Ia) általános képletű vegyületek vagy sói előállítási eljárása - a képletben

a (b') csoport (b1') csoportnak vagy (b2') csoportnak felel meg, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, egy OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport,

X^1 jelentése nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,

az A gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) csoportba tartozó szubsztituenssel szubsztituálva van:

- (1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,
- (2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,
- (3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, és
- (4) halogénatom,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport,

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám, és m és n értéke nem több, mint 4,

az eljárást úgy végezzük, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben Z^1 jelentése lehasadócsoporthoz és a többi szubsztituens jelentése a fenti - vagy ennek sóját egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben a szubsztituensek jelentése a fenti - vagy ennek sójával reagáltatjuk,

[15] az (Ib) általános képletű vegyületek vagy sói előállítása - a képletben

R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, egy OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonos vagy különböző és lehet hidro-

génatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,

X jelentése metiléncsoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom, az A gyűrű jelentése egy 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben még 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pont szerinti csoporttal szubsztituálva lehet:

(1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,

(2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,

(3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport és

(4) halogénatom,

Y^1 jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport,

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,

a (b) csoport egy (b1) vagy (b2) általános képletű csoportnak felel meg, ahol

m értéke egy 0-tól 2-ig terjedő szám és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és n és m összege nem több, mint 4,

az eljárást úgy végezzük, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben Z^2 jelentése egy lehasadócsoporthoz és a többi szubsztituens jelentése a fenti - vagy ennek sóját egy (V1) általános képletű vegyülettel - a képletben a szubsztituensek jelentése a fenti - vagy annak sójával reagáltatjuk és a kapott szulfidot oxidáljuk,

[16] gyógyszerkészítmények, amelyek (I) általános képletű vegyületet vagy annak sóját vagy prodrugját tartalmazzák - a képletben

R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport,

X jelentése metilén-csoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,

Y jelentése adott esetben szubsztituált metilén-csoport vagy adott esetben szubsztituált nitrogénatom, és

az A gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pont szerinti szubsztituenssel szubsztituálva van:

(1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport,

(2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport,

(3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, és

(4) halogénatom,

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport;

a (b) általános képletű csoport (b1) vagy (b2) általános képletű csoportnak felel meg, ahol

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több, mint 4,

azzal a megkötéssel, hogy, ha X jelentése metiléncsoport, Y jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport,

[17] a [16] pont szerinti gyógyszerkészítmények nitrogén-oxid (NO) és/vagy citokin termelődés elfojtására,

[18] a [16] pont szerinti gyógyszerkészítmények szívbetegségek, autoimmun betegségek vagy szeptikus sokk megelőzésére vagy kezelésére,

[19] az [1] pont szerinti vegyületek vagy prodrugjai nitrogén-oxid (NO) és/vagy citokin termelődés elfojtásánál való alkalmazása,

[20] az [1] pont szerinti vegyületek vagy prodrugjai szívbetegségek, autoimmun betegségek vagy szeptikus sokk kezelésénél történő alkalmazásra,

[21] az [1] pont szerinti vegyületek vagy prodrugjai alkalmazása nitrogén-oxid (NO) és/vagy citokin termelődés elfojtására szolgáló szer előállítására, és

[22] az [1] pont szerinti vegyületek vagy prodrugjai alkalmazása szívbetegségek, autoimmun betegségek vagy szeptikus sokk kezelésére vagy megelőzésére szolgáló szer előállítására.

A találmány értelmében R¹ jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport, adott esetben

szubsztituált heterociklusos csoport, egy OR^{1a} általános képletű csoport vagy egy (a) általános képletű csoport. Különösen előnyös az OR^{1a} csoport.

R^1 jelentésében az adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport előnyösen lehet például alkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, alkenil-, alkinilcsoport.

Az alkilcsoport lehet például egyenes vagy elágazó láncú 1-20 szénatomos csoport (például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil- vagy dodecilcsoport, stb.). Előnyös az 1-6 szénatomos rövid szénláncú alkilcsoport, ez lehet például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-csoport, stb.

A cikloalkilcsoport lehet például 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, így előnyösen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-csoport, stb. A 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport lehet előnyösen például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport, stb.

A cikloalkilalkil-csoport lehet például 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, így előnyösen például ciklopropilmetil-, ciklopentilmetil-, ciklohexilmetil-, cikloheptilmetil-csoport, stb. A 4-8 szénatomos, különösen 4-7 szénatomos cikloalkilalkil-csoport lehet előnyösen például ciklopropilmetil-, ciklopentilmetil-, ciklohexilmetilcsoport, stb.

Az alkenilcsoport lehet például 3-6 szénatomos rövid szénláncú alkenilcsoport, előnyösen például propenil-, butenil-, pentenilcsoport, stb. A rövid szénláncú 3-4 szénatomos alkenilcsoport előnyösen lehet például propenil-, butenilcsoport, stb.

Az alkinilcsoport lehet például 3-6 szénatomos rövid szénláncú alkinilcsoport, előnyösen például propinil-, butinil-, pentinilcsoport, stb. A rövid szénláncú alkinilcsoport előnyösen például propinil- vagy butinilcsoport, stb.

Az alifás szénhidrogéncsoporton adott esetben jelenlévő szubsztituens lehet például heterociklusos-, oxo-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-10 szénatomos (különösen 3-6 szénatomos) cikloalkiloxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, 7-19 szénatomos (különösen 7-12 szénatomos) aralkiloxi-, heterociklusos oxi-, 1-6 szénatomos alkiltio- (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), 3-10 szénatomos (különösen 3-6 szénatomos) cikloalkiltio- (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), 6-10 szénatomos ariltio- (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), 7-19 szénatomos (különösen 7-12 szénatomos) aralkiltio- (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), heterociklusos tio-, heterociklusos szulfinil-, heterociklusos szulfonil-, nitro-, halogén-, ciano-, karboxil-, 1-10 szénatomos (különösen 1-6 szénatomos) alkoxi-karbonil-, 3-6 szénatomos cikloalkiloxi-karbonil-, 6-10 szénatomos ariloxi-karbonil-, 7-19 (különösen 7-12) szénatomos aralkiloxi-karbonil-, heterociklusos oxi-karbonil-, 6-10 szénatomos aril-karbonil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, 3-5 szénatomos alkenoil-, 6-10 szénatomos aril-karboniloxi-, 2-6 szénatomos alkanoiloxi-, 3-5 szénatomos alkenoiloxi-csoport, adott esetben szubsztituált karbamoil-, adott esetben szubsztituált tiokarbamoil-, adott esetben szubsztituált karbamoiloxi-, 1-6 szénatomos alkanoilamino-, 6-10 szénatomos aril-karbonil-amino-, 1-10 szénatomos (különösen 1-6 szénatomos) alkoxi-karboxamido-, 6-10 szénatomos ariloxi-karboxamido-, 7-19

szénatomos (különösen 7-12 szénatomos) aralkiloxi-karbox-amido-, 1-10 szénatomos (különösen 1-6 szénatomos) alkoxi-karboniloxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-karboniloxi-, 7-19 szénatomos (különösen 7-12 szénatomos) aralkiloxi-karboniloxi-, 3-10 szénatomos (különösen 3-6 szénatomos) cikloalkiloxi-karboniloxi-csoport, adott esetben szubsztituált ureido-, adott esetben szubsztituált 6-10 szénatomos arilcsoport, stb.

Ezek a szubsztituensek az említett alifás szénhidrogéncsoport szubsztituálható helyein találhatók. A szubsztituensek száma lehet egy vagy több (2-4), ezek lehetnek azonosak vagy különbözőek.

Az 1-6 szénatomos alkoxics csoport előnyösen például metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, terc-butoxi-, n-pentiloxi-, n-hexiloxi-csoport, stb.; a 3-10 szénatomos cikloalkiloxi-csoport előnyösen például ciklopropiloxi-, ciklohexiloxi-csoport, stb.; a 6-10 szénatomos ariloxics csoport előnyösen például fenoxi- vagy naftiloxi-csoport, stb.; a 7-19 szénatomos aralkiloxi-csoport előnyösen például benziloxi-, 1-feniletiloxi-, 2-feniletiloxi-, benzhidriloxi-, 1-naftilmetiloxi-csoport, stb.; az 1-6 szénatomos alkiltiocsoport (a kénatom adott esetben oxidálva lehet) előnyösen például metiltio-, etiltio-, n-propiltio-, n-butiltio-, metilszulfonil-, metilszulfonil-csoport, stb.; a 3-10 szénatomos cikloalkiltio-csoport (a kénatom adott esetben oxidálva lehet) előnyösen például ciklopropiltio-, ciklohexiltio-, ciklopentilszulfonil-, ciklohexilszulfonil-csoport, stb.; a 6-10 szénatomos ariltiocsoport (a kénatom adott esetben oxidálva lehet) előnyösen például feniltio-, naftiltio-, fenilszulfonil-, fenilszulfonil-csoport, stb.; a 7-19

szénatomos aralkiltio-csoport (a kénatom adott esetben oxidálva lehet) előnyösen például benziltio-, feniletiltio-, benzhidriltio-, benzilszulfonil-, benzilszulfonil-csoport, stb.; a halogénatom előnyösen fluor-, klór-, jód- vagy brómatom; az 1-10 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport előnyösen metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, n-propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, n-butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-csoport, stb.; a 3-6 szénatomos cikloalkiloxi-karbonil-csoport előnyösen ciklopropiloxi-karbonil-, ciklopentiloxi-karbonil-, ciklohexiloxikarbonil-, norborniloxi-karbonil-csoport, stb.; a 6-10 szénatomos ariloxi-karbonil-csoport előnyösen fenoxi-karbonil-, naftiloxi-karbonil-csoport, stb.; a 7-19 szénatomos aralkiloxi-karbonil-csoport előnyösen benziloxi-karbonil-, benzhidriloxi-karbonil-, 2-fenetiloxi-karbonil-csoport, stb.; a 6-10 szénatomos aril-karbonil-csoport előnyösen benzoil-, naftoil-, fenilacetil-csoport, stb.; az 1-6 szénatomos alkanoilcsoport előnyösen formil-, acetil-, propionil-, butiril-, valeril-, pivaloilcsoport, stb.; a 3-5 szénatomos alkenoilcsoport előnyösen akrilol-, krotonoilcsoport, stb.; a 6-10 szénatomos aril-karboniloxi-csoport előnyösen benzoiloxi-, naftoiloxi-, fenilacetoxicssoport, stb.; a 2-6 szénatomos alkanoiloxicssoport előnyösen acetoxi-, propioniloxi-, butiriloxi-, valeriloxi-, pivaloiloxi-csoport, stb.; a 3-5 szénatomos alkenoiloxi-csoport előnyösen akriloiloxi-, krotonoiloxi-csoport, stb.

Az adott esetben szubsztituált karbamoilcsoport például karbamoil-, ciklusos amino-karbonil-csoport, stb. adott esetben egy vagy két szubsztituenssel szubsztituálva van, ezek lehetnek

1-4 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, stb.), fenil-, 1-7 szénatomos acil- (például acetil-, propionil-, benzoil-, stb.), 1-4 szénatomos alkoxi-fenil- (például metoxifenil-csoport, stb.), ezek jelentése közelebbről például karbamoil-, N-metil-karbamoil-, N-etilkarbamoil-, N,N-dimetilkarbamoil-, N,N-dietilkarbamoil-, N-fenilkarbamoil-, N-acetilkarbamoil-, N-benzoilkarbamoil-, N-(p-metoxifenil)karbamoil-, 1-pirrolidinil-karbonil-, piperidino-karbonil-, 1-piperazinil-karbonil-, morfolino-karbonil-csoport, stb. Az adott esetben szubsztituált tiokarbamoilcsoport előnyösen például tiokarbamoil-csoport, amely egy vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkil (például metil-, etil-, stb.) vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van, ezek jelentése lehet közelebbről például tiokarbamoil-, N-metiltiokarbamoil-, N-feniltiokarbamoil-csoport, stb. Az adott esetben szubsztituált karbamoiloxi-csoport lehet például karbamoiloxi-csoport, amely egy vagy két 1-4 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, stb.), fenilcsoporttal szubsztituálva van, ezek jelentése közelebbről például karbamoiloxi-, N-metilkarbamoiloxi-, N,N-dimetilkarbamoiloxi-, N-etilkarbamoiloxi-, N-fenilkarbamoiloxi-csoport, stb.

Az 1-6 szénatomos alkanoilamino-csoport előnyösen például acetamido-, propionamido-, butiramido-, valeramido-, pivalamidocsoport, stb.; a 6-10 szénatomos aril-karbonilamino-csoport group előnyösen például benzamido-, naftamido-, ftálimidocsoport, stb.; az 1-10 szénatomos alkoxi-karboxamid-csoport előnyösen például metoxikarboxamido- ($\text{CH}_3\text{OCONH-}$), etoxikarboxamido-, terc-butoxikarboxamido-csoport, stb.; a 6-10 szénatomos ariloxi-karboxamidocsoport

előnyösen például fenoxikarboxamido-csoport ($C_6H_5OCONH-$), stb.; a 7-10 szénatomos aralkiloxi-karboxamidocsoport előnyösen például benziloxikarboxamido- ($C_6H_5CH_2OCONH-$), benzhidriloxikarboxamido-csoport, stb.; az 1-10 szénatomos alkoxi-karboniloxi-csoport előnyösen például metoxi-, karboniloxi-, etoxi-karboniloxi-, n-propoxi-karboniloxi-, izopropoxi-karboniloxi-, n-butoxi-karboniloxi-, terc-butoxi-karboniloxi-, n-pentiloxi-karboniloxi-, n-hexiloxi-karboniloxi-csoport, stb.; a 6-10 szénatomos ariloxi-karboniloxi-csoport előnyösen például fenoxi-karboniloxi-, naftiloxi-karboniloxi-csoport, stb.; a 7-19 szénatomos aralkiloxi-karboniloxics csoport előnyösen például benziloxi-karboniloxi-, 1-feniletiloxi-karboniloxi-, 2-feniletiloxi-karboniloxi-, benzhidriloxi-karboniloxi-csoport, stb.; a 3-10 szénatomos cikloalkiloxi-karboniloxi-csoport előnyösen például ciklopropiloxi-karboniloxi-, ciklohexiloxi-karboniloxi-csoport, stb.

Az adott esetben szubsztituált ureidocsoport előnyösen például ureidocsoport, amely adott esetben 1-3-szorosán, előnyösen 1- vagy 2-szeresen 1-4 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, stb.) vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van. Példaképpen említjük a következőket: ureido-, 1-metilureido-, 3-metilureido-, 3,3-dimetilureido-, 1,3-dimetilureido-, 3-fenilureido-csoport, stb.

A fenti alifás szénhidrogéncsoport szubsztituense egy heterociklusos-, heterociklusos oxi-, heterociklusos tio-, heterociklusos szulfinil-, heterociklusos szulfonil- vagy heterociklusos oxi-karbonil-csoport, a heterociklusos csoport valamely csoport, amelyet úgy nyerünk, hogy egy heterociklusos gyűrű-

ről egy hidrogénatomot eltávolítunk. Ilyenek például az 5-8-tagú, különösen 5-6-tagú gyűrűk, amelyek egy vagy több, előnyösen 1-4 heteroatomot, így nitrogénatomot (adott esetben oxidálva), oxigénatomot, kénatomot, stb. tartalmaznak, vagy ezek kondenzált gyűrűje. A heterociklusos csoportok közül említjük a következőket például:

pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil-, tetrazolil-, furil-, tienil-, oxazolil-, izoxazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,5-oxadiazolil-, 1,3,4-oxadiazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, 1,2,3-tiadiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, 1,2,5-tiadiazolil-, 1,3,4-tiadiazolil-, piridil-, piridazinil 5-, pirimidinil-, pirazinil-, indolil-, piranil-, tiopiranil-, dioxinil-, dioxolil-, kinolil-, pirido[2,3-d]pirimidil-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- or 2,7-nafthyridil-, tieno[2,3-d]piridil-, benzopiranil-, tetrahidrofuril-, tetrahidropiranil-, dioxolanil-, dioxanilcsoport, stb.

Ezek a heterociklusos gyűrűk lehetnek 1-3-szorosan szubsztituálva, a szubsztituens lehet 1-4 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, stb.), hidroxil-, oxo-, 1-4 szénatomos alkoxi- (például metoxi-, etoxics csoport, stb.) a megfelelő helyzetben vagy helyzetekben.

A 6-10 szénatomos arilcsoport az adott esetben szubsztituált 6-10 szénatomos arilcsoportnál előnyösen például fenil- vagy naftilcsoport, stb. A 6-10 szénatomos arilcsoport lehet valamely az előzőekben az alifás szénhidrogéncsoportnál említett szubsztituenssel szubsztituálva (kivéve az adott esetben szubsztituált 6-10 szénatomos arilcsoport jelentést). Ezek a szubsztituensek a 6-10 szénatomos arilcsoport alkalmas helyei-

ben vannak. A szubsztituensek száma lehet egy vagy több, így 2-4, ezek lehetnek azonosak vagy különbözőek.

Az adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoportban a szubsztituens együttesen az alifás szénhidrogéncsoporttal egy adott esetben szubsztituált kondenzált gyűrűt is alkothat. Ilyen kondenzált gyűrű lehet például az indanil-, 1,2,3,4-tetrahidronaftil-csoport, stb. Ezek a kondenzált gyűrűk szubsztituálva is lehetnek az előzőekben az alifás szénhidrogéncsoportnál adott esetben jelenlévő valamely szubsztituenssel, a szubsztituensek alkalmas helyzeteket foglalnak el. Ezek a szubsztituensek a kondenzált gyűrű szubsztituálható helyzeteiben vannak, szubsztituens lehet egy vagy több (2-4) és lehet azonos vagy különböző.

R^1 jelentésében az adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoportban az aromás szénhidrogéncsoport lehet 6-14 szénatomos, például fenil-, naftil-, bifenil-, antril-, indenilcsoport, stb. Előnyösek többek között a 6-10 szénatomos arilcsoport (például fenil-, naftilcsoport, stb.). Ezek közül különösen előnyös a fenilcsoport.

R^1 jelentésében az adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoportban a szubsztituens lehet például halogénatom, például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-, például metil-, etil-, propil-, butil-, stb., rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-, például metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, stb., rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, stb.), karboxil-, nitro-, ciano-, hidroxi-, acilamino- (például 1-4 szénatomos alkanoil-,

így például acetilamino-, propionilamino-, butirilamino-, stb.), 3-6 szénatomos cikloalkil- (például ciklopropil-, ciklopentil-, stb.) 6-10 szénatomos aril- (például fenil-, naftil-, indenil-, stb.), halogén-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil- (például trifluormetil-, trifluoretil-, stb.), halogén-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi- (például trifluormetoxi-, 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoxicsoport, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkiltio- (például metiltio-, etiltio-, propioniltio-, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-szulfonil- (például metánszulfonil-, etánszulfonil-, propánszulfonil-, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkanoil- (például formil-, acetil-, propionil-, stb.), 5-tagú aromás heterociklusos- (például 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil-, tetrazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiadiazolil-, tienil-, furil-, stb.), karbamoil-, rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-karbamoil- (például metilkarbamoil-, dimetilkarbamoil-, propionilkarbamoil-, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-karbamoil- (például butoxi-karbonil-metilkarbamoil-, etoxi-karbonilmetilkarbamoil-, stb.), 1,3-diacilguanidino-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil- (például 1,3-diacetilguanidinometil-, 1,3-bisz-terc-butoxi-karbonil-guanidinometil-csoport, stb.), előnyös a halogénatom, például fluor- klór-, bróm- vagy jódatom, szénláncú 1-4 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, propil-, butilcsoport, stb.), még előnyösebb a fluor- vagy klóratom vagy metilcsoport.

Ezek a szubsztituensek az aromás szénhidrogéncsoport szubsztituálható helyeit foglalják el, a számuk előnyösen 1-5,

még előnyösebben 1-3, különösen előnyösen 1 vagy 2. Ha két vagy több szubsztituens van jelen, azok lehetnek azonosak vagy különbözőek.

R^1 jelentésében az adott esetben szubsztituált heterociklusos csoportban a heterociklusos csoport lehet 5-8-tagú, különösen 5-6-tagú gyűrű, amely egy vagy több, előnyösen 1-4 heteroatomot tartalmaz a nitrogén- (adott esetben oxidálva) és kénatomok közül, vagy ezek kondenzált gyűrűje. Ezen heterociklusos csoport jelentése lehet például pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil-, tetrazolil-, furil-, tienil-, oxazolil-, izoxazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,5-oxadiazolil-, 1,3,4-oxadiazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, 1,2,3-tiadiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, 1,2,5-tiadiazolil-, 1,3,4-tiadiazolil group-, piridil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazinil-, indolil-, piranil-, tiopiranil-, dioxinil-, dioxolil-, kinolil-, pirido[2,3-d]pirimidil-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- or 2, 7-naftthyridil-, tieno[2,3-d]piridil-, benzopiranil-, tetrahidrofuril-, tetrahidropiranil-, dioxolanil-, dioxanilcsoport, stb.

A heterociklusos csoportok 1-3-szorosan szubsztituálva is lehetnek 1-4 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, stb.), hidroxi-, oxo-, 1-4 szénatomos alkoxi- (például metoxi-, etoxicsoporttal, stb.) .

R^{1a} jelentésében az adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport jelentése azonos a fentiekben az R^1 jelentésével kapcsolatban felsorolt, adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoportokkal. R^{1a} jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált rövid szénláncú 1-6 szénatomos alkil- (példá-

ul metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, terc-butoxi-karbonilmetil-, hidroxietil-csoport, stb.). Ezek közül különösen előnyös a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, stb., még előnyösebbek a metil-, etil-, n-propil-, stb. és egészen különösen az etilcsoport.

R^{1b} és R^{1c} jelentésében az adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport lehet azonos az előbbieken az R^1 szubsztituenssel összefüggésben említett adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport jelentésekkel. R^{1b} és R^{1c} jelentése lehet például adott esetben szubsztituált rövid szénláncú 1-6 szénatomos alkil-, (például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, terc-butoxi-karbonilmetil-, hidroxietil-csoport, stb.). Ezek közül előnyös a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutylcsoport, különösen előnyös a metil-, etil-, n-propilcsoport, és még előnyösebb az etilcsoport.

R^{1b} és R^{1c} jelentésében az adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport jelentése azonos az előzőekben az R^1 jelentésével kapcsolt, adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport jelentésekkel. R^{1b} és R^{1c} jelentése lehet például adott esetben szubsztituált rövid szénláncú 1-6 szénatomos alkil-, így például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, terc-butoxi-karbonilmetil-, hidroxietil-csoport, stb. Ezek közül különösen előnyös a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, még előnyösebb metil-, etil-, n-propil- és egészen különösen előnyös az etilcsoport.

R^1 jelentése lehet például adott esetben szubsztituált rövid szénláncú 1-6 szénatomos alkil-, például metil-, etil-, n-propil-,

izopropil-, n-butil-, izobutilcsoport, terc-butoxi-karbonilmetil-, hidroxietil-csoport. Ezek közül még előnyösebb a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutilcsoport, stb., különösen előnyös a metil-, etil- n-propil- és még előnyösebb az etilcsoport.

Y jelentésében az adott esetben szubsztituált metilén-csoport jelentésben a szubsztituens jelentése lehet 1-6 szénatomos alkil-, például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, stb., továbbá hidroxil-1-6 szénatomos alkil-, így hidroximetil-, hidroxietil-, stb., 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-1-4 szénatomos alkil-, így például metoxi-karbonilmetil-, etoxi-karbonilmetil-, terc-butoxi-karbonilmetil-, metoxikarboniletil-, etoxi-karboniletil-, terc-butoxi-karboniletil-csoport, stb. Különösen előnyös a hidrogénatom és a metilcsoport, még előnyösebb a hidrogénatom.

Y jelentésében az adott esetben szubsztituált nitrogénatomnál a szubsztituens jelentése lehet például 1-6 szénatomos alkil-, így metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutilcsoport, továbbá hidroxil-1-6 szénatomos alkil-, így hidroximetil-, hidroxietil-csoport, stb., 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-1-4 szénatomos alkil-, metoxi-karbonilmetil-, etoxi-karbonilmetil-, terc-butoxi-karbonilmetil-, metoxi-karboniletil-, etoxi-karboniletil-, terc-butoxi-karboniletil-csoport, stb. Ezek közül előnyös a hidrogénatom és metilcsoport, különösen előnyös a hidrogénatom.

Ar jelentésében az adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoportban az aromás szénhidrogéncsoport lehet egy 6-14 szénatomos aromás szénhidrogéncsoport, például

fenil-, naftil-, bifenil-, antril-, indenilcsoport, stb. Ezek közül előnyös például a 6-10 szénatomos arilcsoport, például fenil- vagy naftilcsoport, különösen előnyös a fenilcsoport.

Ar jelentésében az adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport jelentésben a szubsztituens lehet például halogénatom (így fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil- (így metil-, etil-, propil-, butil, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi- (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, stb.), karboxil-, nitro-, ciano-, hidroxil-, acilamino- (például 1-4 szénatomos alkanoilamino, így acetilamino-, propionilamino-, butirilamino-, stb.), 3 - 6 szénatomos (például ciklopropil-, ciklopentilcsoport, stb.), 6-10 szénatomos aril- (például fenil-, naftil-, indenil-, stb.), halogén-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil- (például trifluormetil-, trifluoretil-, stb.) halogén-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi- (például trifluormetoxi-, 1,1,2,2-tetrafluoretoxil-, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoxil-, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkiltio- (például metiltio-, etiltio-, propioniltio-, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkilszulfonil- (például metánszulfonil-, etánszulfonil-, propánszulfonil-, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkanoil- (például formil-, acetil-, propionil-, stb.), 5-tagú aromás heterociklusos csoport (például 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil-, tetrazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiadiazolil-, tienil-, furil-, stb.), karbamoil-, rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-karbamoil- (például metil-

karbamoil-, dimetilkarbamoil-, propionilkarbamoil-, stb.), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-karbamoil- (például butoxi-karbonilmetil-karbamoil-, etoxi-karbonilmetilkarbamoil-, stb.), 1,3-diacilguanidino-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil- (például 1,3-diacetilguanidinometil-, 1,3-bisz-terc-butoxi-karbonilguanidinometilcsoport, stb.). Előnyös a halogénatom (például fluor-, klór-, bróm-, jódatom), rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, propil-, butilcsoport, stb.) különösen előnyös a fluor- vagy klóratom vagy metilcsoport.

Ezek a szubsztituensek az aromás szénhidrogéngyűrű bármely szubsztituálható helyzetében lehetnek, a szubsztituensek száma előnyösen 1-5, különösen előnyösen 1-3, még előnyösebben 1 vagy 2. Ha két vagy több szubsztituens van jelen, azok lehetnek azonosak vagy különbözőek.

Ar jelentése lehet például fenil-, halogénfenil-, rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-fenil-, rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-fenil-, rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilfenil-, karboxilfenil-, nitrofenil-, cianofenil-, halogén-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-fenil-, halogén-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-fenil-, rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkanoil-fenil-, 5-tagú aromás heterociklusos csoporttal szubsztituált fenil-, rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-karbamoilfenil-, 1,3-diacilguanidino-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-fenil-, halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-, halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal

szubsztituált fenil-, halogénatommal és cianocsoporttal szubsztituált fenil-, halogénatommal és 5-tagú aromás, heterociklusos csoporttal szubsztituált fenil-, halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxikarbonil-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-karbamoil-csoporttal szubsztituált fenil-csoport, stb.

A halogén-fenilcsoportok közül említjük például a következőket: 2,3-difluorfenil-, 2,3-diklórfenil-, 2,4-difluorfenil-, 2,4-diklórfenil-, 2,5-difluorfenil-, 2,5-diklórfenil-, 2,6-difluorfenil-, 2,6-diklórfenil-, 3,4-difluorfenil-, 3,4-diklórfenil-, 3,5-difluorfenil-, 3,5-diklórfenil-, 2-fluorfenil-, 2-klórfenil-, 3-fluorfenil-, 3-klórfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil-, 2-fluor-4-klórfenil-, 2-klór-4-fluorfenil-, 4-bróm-2-fluorfenil-, 2,3,4-trifluorfenil-, 2,4,5-trifluorfenil-, 2,4,6-trifluorfenilcsoport, stb.

A rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkilfenil-csoportok közül említjük például a 2-etilfenil-, 2,6-diizopropilfenil-csoportot, és a rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-fenil-csoportok közül például a 4-metoxifenil-csoportot.

A rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilfenil-csoport lehet például 2-etoxi-karbonilfenil-, 2-metoxi-karbonilfenil-, 4-metoxi-karbonilfenil-csoport, stb.; a halogén rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkilfenil- lehet például 2-trifluormetilfenil-csoport; a halogén rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-fenil- éhét például 2-trifluormetoxifenil-, 4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropoxi)fenil-csoport, stb.

A rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkanoil-fenil-csoport lehet például 2-acetilfenilcsoport, stb.; az 5-tagú aromás hete-

rociklusos csoporttal szubsztituált fenil- lehet például 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil-, 4-(2H-tetrazol-2-il)fenil-, 4-(1H-tetrazol-1-il)fenil-, 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilcsoport, stb.; a rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-karbamoilfenil-csoport lehet például 4-(N-etoxi-karbonilmetilkarbamoil)fenil-csoport, stb.; az 1,3-diacilguanidino-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkilfenil- lehet például 4-(1,3-bisz-terc-butoxi-karbonilguanidinometil)fenil-csoport.

A halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport lehet például 2-fluor-4-metilfenil-, 2-klór-4-metilfenil-, 4-fluor-2-metilfenil-csoport, stb.; a halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenil- lehet például 2-klór-4-metoxi-karbonilfenil-csoport; a halogénatommal és cianocsoporttal szubsztituált fenil- lehet például 2-klór-4-cianofenil-csoport, a halogénatommal és 5-tagú aromás heterociklusos csoporttal szubsztituált fenil lehet például 2-fluor-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil-csoport, a halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-karbamoil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport lehet például 2-klór-4-(N-terc-butoxi-karbonilmetilkarbamoil)fenil-, 2-klór-4-(N-etoxi-karbonilmetilkarbamoil)fenil-csoport.

Ar jelentésében előnyösek a halogén-fenil-csoport, a rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkil-fenil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, stb.

Még közelebből, Ar jelentése előnyösen fenil-, 1-3-szorosan, különösen 1- vagy 2-szeresen halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, így például (például 2,3-difluorfenil-, 2,3-diklórfenil-, 2,4-difluorfenil-, 2,4-diklórfenil-, 2,5-difluorfenil-, 2,5-diklórfenil-, 2,6-difluorfenil-, 2,6-diklórfenil-, 3,4-difluorfenil-, 3,4-diklórfenil-, 3,5-difluorfenil-, 3,5-diklórfenil-, 4-bróm-2-fluorfenil-, 2-fluorfenil-, 2-klórfenil-, 3-fluorfenil-, 3-klórfenil-, 4-fluorfenil-, 4-klórfenil-, 2-fluor-4-klórfenil-, 2-klór-4-fluorfenil-, 2,3,4-trifluorfenil-, 2,4,5-trifluorfenil-csoport, stb.), halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil- (például 2-klór-4-metilfenil-, 4-fluor-2-metilfenil-csoport, stb.). Ezek közül különösen előnyös az 1-3-szorosan, különösen 1- vagy 2-szeresen halogénatommal szubsztituált fenilcsoport (például 2,3-diklórfenil-, 2,4-difluorfenil-, 2,4-diklórfenil-, 2,6-diklórfenil-, 2-fluorfenil-, 2-klórfenil-, 3-klórfenil-, 2-klór-4-fluorfenil-, 2,4,5-trifluorfenil-csoport, stb.), halogénatommal és rövid szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil- (például 2-klór-4-metilfenil-, 4-fluor-2-metilfenil-csoport, stb.). Ar jelentésében különösen előnyös a (c) képletnek megfelelő csoport, még előnyösebb a (c1) képletű csoport. A halogénatom, amely R^3 -ként jelen van a (c) képletű csoportban és a B gyűrűben, valamint az R^{3a} és R^{3b} jelentéseként a (c1) általános képletben, előnyösen fluor- vagy klóratom. A (c) csoportban R^3 jelentésében a rövid szénláncú alkilcsoport jelentése 1-4 szénatomos alkil-, így például metil-, etil-, propilcsoport, stb. A (c) képletű csoport jelentése előnyösen 2,4-difluorfenil-, 2-klór-4-fluorfenil-, 2-metil-4-klórfenil-csoport, stb. A (c1) ál-

talános képletű csoport jelentése előnyösen 2,4-difluorfenil-, 2-klór-4-fluorfenil-csoport, stb.

X jelentése lehet metiléncsoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom, ezek közül előnyös a nitrogén-, kén- és oxigénatom.

Az A jelű gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű, amely $-CO-R^1$ általános képletű csoporttal - a képletben R^1 jelentése a fenti - és egy $-SO_2-Y-Ar$ általános képletű csoporttal szubsztituálva van, ahol Y és Ar jelentése a fenti és amely adott esetben 1-4-szeresen valamely következő csoporttal szubsztituálva van: (i) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, (ii) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport, (iii) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése a fenti, és (iv) halogénatom. Előnyösen az 5-8-tagú gyűrű adott esetben 1-4-szeresen valamely következő csoporttal van szubsztituálva: adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, (ii) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport és (iv) halogénatom.

Ezek a csoportok az A gyűrű szubsztituálható helyzeteiben vannak. Ha X jelentése a gyűrűben nitrogénatom vagy metiléncsoport, a nitrogénatom vagy metiléncsoport szubsztituálva lehet. Ha az A gyűrű több szubsztituenssel van szubsztituálva, azok lehetnek azonosak vagy különbözőek. Lehetséges az is, hogy ugyanazon szénatomon két szubsztituens legyen.

Az A gyűrű szubsztituenseként az adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport és az adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport előnyösen azonos az előzőekben az R^1 szubsztituenssel összefüggésben az adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoportokra és adott esetben

szubsztituált aromás szénhidrogéncsoportokra megadott jelentésekkel.

Az A gyűrű szubsztituense előnyösen egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoport, például 1-4 szénatomos alkilcsoport, így metil-terc-butil-csoport, stb., továbbá fenilcsoport, halogénatom, például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, stb.

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több, mint 4, és m értéke előnyösen 1, és n értéke előnyösen 1.

R^4 jelentésében az adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoportban a rövid szénláncú alkilcsoport lehet 1-6 szénatomos alkil-, így metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutilcsoport, stb., és a szubsztituens lehet például hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-csoport, stb.).

R^4 jelentésében előnyös a hidrogénatom és metilcsoport, különösen előnyös a hidrogénatom.

A Z^1 lehasadócsoporthoz jelentése lehet halogénatom, például klór-, bróm- vagy jódatom, előnyös a klóratom.

A Z^2 lehasadócsoporthoz jelentése lehet például (1) $-SO_2N(R^2)-Ar$ általános képletű csoport, ahol R^2 és AR jelentése a fenti, (2) halogénatom, így klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, (3) 1-6 szénatomos alkilszulfoniloxi-csoport, amely adott esetben 1-4 halogénatommal szubsztituálva lehet, így lehet metánszulfoniloxi-, etánszulfoniloxi-, butánszulfoniloxi-, trifluormetánszulfoniloxi-csoport, stb., (4) 6-10 szénatomos arilszulfoniloxi-csoport, amely adott esetben 1-4 halogénatommal szubsztituálva van, így lehet benzolszulfoniloxi, p-

-toluolszulfoniloxi, p-brómbenzolszulfoniloxi-, mezitilén-szulfoniloxi-csoport, atb., (5) 1-6 szénatomos acilszulfoniloxi-, amely adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituálva van, így lehet acetiloxi-, propioniloxi-, trifluoracetiloxi-, stb., 6-10 szénatomos aril-karbonil-karboniloxi-, így benzoil-karboniloxi-, fenil-karbonil-karboniloxi-csoport, stb.

Az (I) általános képletű csoportok közül például az alábbi vegyületek előnyösek.

(1) (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése $OR^{1a'}$ ($R^{1a'}$ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport), a (b) általános képletű (bb) csoportnak felel meg, ahol X jelentése metiléncsoport vagy oxigénatom, Y jelentése metilén- vagy -NH- csoport és Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kétszeresen halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituálva van.

(2) (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése $OR^{1a'}$ ($OR^{1a'}$ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport), a (b) általános képletű csoport (bb) csoportnak felel meg, ahol X jelentése metiléncsoport, és Y jelentése metiléncsoport vagy X jelentése oxigénatom és Y jelentése -NH- csoport és Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben két halogénatommal szubsztituálva van (például 2-klór-4-fluorfenil-csoport).

(3) Etil-6-(benzilszulfonil)-1-ciklohexén-1-karboxilát (1 vegyület), etil-6-[(4-metoxi benzil) szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát (2 vegyület), etil-6-[(2,4-difluorbenzil)szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát (3 vegyület), etil-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát (4 vegyület), etil-(-)-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)szulfonil]-1-ciklohexén-1-

-karboxilát (5 vegyület), etil-(+)-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)-szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát (6 vegyület), etil-3-[(2,4--difluorfenil)szulfamoil]-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilát (7 vegyület) vagy etil-3-[(2-klór-4-fluorfenil)szulfamoil]-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilát (8 vegyület).

(4) Etil-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát (4 vegyület), etil-(+)-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)-szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát (6 vegyület) vagy etil-3-[(2-klór-4-fluorfenil)szulfamoil]-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilát (8 vegyület).

Az (I) általános képletű vegyületek sói lehetnek szervetlen bázisokkal, szerves bázisokkal, szervetlen savakkal, szerves savakkal, valamint bázikus vagy savas aminosavakkal alkotott sók. A szervetlen bázisokkal képzett sók lehetnek alkálifémsók, így például nátrium, kálium, stb., sók, alkáliföldfémsók, például kalcium vagy magnézium sók, alumínium és ammónium sók; a szerves bázisokkal alkotott sók lehetnek trimetilamin, trietilamin, piridin, pikolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, diciklohexilamin, N,N'-dibenziletiléndiamin sók, stb.; a szervetlen savakkal képzett sók lehetnek hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, salétromsav, kénsav, foszforsav, stb. sók. A szerves savakkal alkotott sók lehetnek hangyasav, ecetsav, trifluorecetsav, fumársav, oxálsav, borkősav, maleinsav, citromsav, borostyánkősav, almasav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, stb. sók. A bázikus aminosavakkal képzett sók lehetnek arginin, lizin, ornitin, stb. sók. A savas aminosavakkal képzett sók lehetnek aszpartinsav, glutaminsav, stb. sók.

Ha az (I) általános képletű vegyületnek vagy sójának sztereoizomerje van, ezek a sztereoizomerek, valamint a sztereoizomerek keverékei szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Ha az (I) általános képletű vegyületek vagy sóinak enantiomerje van, ezek az enantiomerek, valamint az enantiomerek keveréke szintén a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóikra a továbbiakban mint (I) általános képletű vegyületekre utalunk, előállítását a következőkben ismertetjük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol X jelentése nitrogén-, kén- vagy oxigénatom és Y jelentése egy adott esetben szubsztituált nitrogénatom, vagy ezek sóit, nevezetesen az (Ia) általános képletű vegyületek sóit (a továbbiakban (Ia) vegyületek) úgy állítjuk elő például, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját (a továbbiakban (II) általános képletű vegyületek) és egy (III) általános képletű vegyületet vagy sóját (a továbbiakban (III) általános képletű vegyület) reagáltatunk, ha szükséges, a kapott terméket ismert módon hidrolizáljuk. A (II) általános képletű és (III) általános képletű vegyületek sói azonos sók, mint amelyeneket az előzőekben az (I) általános képletű vegyületnél felsoroltunk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját végezhetjük oldószer nélkül, de általában inert oldószerben végezzük a reakciót. Az oldószer lehet például valamely szulfoxid (például dimetil-szulfoxid, stb.), éter (például dietil-éter, tetrahidrofurán, dioxán, stb.), nitril (például acetontril, stb.),

aromás szénhidrogén (például benzol, toluol, xilol, stb.), halogénezett szénhidrogén (például diklórmétán, kloroform, 1,2-diklóretán, stb.), észter (például etil-acetát, stb.), amid (például dimetil-formamid, acetamid, dimetil-acetamid, 1,3-dimetil-2-imidazolidinon, 1-metil-2-pirrolidon, stb.), stb. Alkalmazhatunk egyfajta oldószert, de alkalmazhatjuk két vagy több típusú oldószer keverékét is. Bár a felhasznált oldószer mennyisége nem különösebben korlátozott, általában 2-300-szoros tömegmennyiségben alkalmazzuk a (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva. A reakciót előnyösen egy bázis jelenlétében végezzük, bázisként például valamely szerves bázist (például nátrium-hidrid, kálium-hidrid, nátrium-hidroxid, stb.) vagy szerves bázist (például trietilamin, piridin, piridin, diizopropiletilamin, DBU stb.) alkalmazható. Előnyösen a szerves bázis trietilamin. Ha bázist alkalmazunk, annak mennyisége előnyösen 0,5-5-szörös mennyiség (mól mennyiség), előnyösen 0,9-2-szeres mól mennyiség a (II) általános képletre vonatkoztatva. A (III) általános képletű vegyület mennyisége előnyösen 1-5-szörös mól mennyiség, előnyösen 1-2-szeres mól mennyiség a (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva. A reakcióhőmérséklet előnyösen -10°C - 100°C , még előnyösebben $0-60^{\circ}\text{C}$. A reakcióidő előnyösen 0,5-50 óra, még előnyösebben 0,5-30 óra.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciója során a kapott (Ia) általános képletű vegyületet nyerjük a (II) általános képletű (b2) csoportjának izomerizációja révén, amikor az (b1) csoporttá alakul.

Ennél a reakciónál, ha olyan (Ia) képletű vegyületet nyerünk, amelyben R^1 jelentése OR^{1a} , ahol R^{1a} jelentése egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, ezt a vegyületet hidrolizálhatjuk, így olyan (Ia) képletű vegyületet nyerünk, ahol R^1 jelentése OH. Ezt a hidrolízist ismert módon végezzük.

Ha az így kapott (Ia) általános képletű vegyület szabad sav vagy bázikus csoportot tartalmaz, azt kívánt esetben ismert módon sóvá alakíthatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport vagy ezek sóját például úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet vagy sóját (a továbbiakban (IV) általános képletű vegyületként említjük) egy (V1) általános képletű vegyülettel vagy sójával (a továbbiakban V1) képletű vegyületként említjük) reagáltatjuk, a kapott szulfidot, ha szükséges, adott esetben egy oxidálószerrel oxidáljuk, majd a kapott terméket hidrolizáljuk. A (IV) és (V1) általános képletű vegyületek sói azonosak, mint amelyeneket a fentiekben (I) általános képletű vegyületnél felsoroltunk.

A (IV) és (VI) általános képletű vegyületek közötti reakciót végezhetjük oldószer nélkül vagy oldószerben, ami nem gátolja a reakciót. Oldószerként például a következőket alkalmazhatjuk: szulfoxidok (például dimetil-szulfoxid, stb.), éterek (például dietil-éter, tetrahydrofuran, dioxane stb.), nitrilek (például acetonitril stb.), aromás szénhidrogének (például benzol, toluol, xilol, stb.), halogénated szénhidrogének (például diklórmétán, klórform, 1,2-diklóretán stb.), észterek (például etil-acetát, stb.), amidok (például dimetilformamid, acetamid,

dimetilacetamid, 1,3-dimetil-2-imidazolidinon, 1-metil-2-pirrolidon, stb.), stb. Az oldószereket alkalmazhatjuk önmagukban vagy egy vagy több, fenti oldószer keverékének formájában. Bár az oldószer mennyisége nem különösebben korlátozott, általánosságban 2-300-szoros mennyiségben alkalmazzuk a (I) általános képletű vegyületre számolva.

A reakciót előnyösen bázis jelenlétében végezzük és bázisként valamely szervetlen bázist (például kálium-karbonát, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, nátrium-hidrid, stb.) vagy egy szerves bázist (például trietilamin, piridin, diizopropiletilamin, DBU, kálium-terc-butoxid, stb.) alkalmazunk. A bázis mennyisége előnyösen kb. 0,5-5-szörös molarányban, még előnyösebben 0,9-2-szeres, molarányban a (VI) általános képletű vegyületre számolva. Az (VI) általános képletű vegyület mennyisége előnyösen kb. 1-5-szörös, még előnyösebben 1-2-szeres mól mennyiség a (IV) általános képletű vegyületre számolva. A reakcióhőmérséklet előnyösen -10°C és 100°C , még előnyösebben 0°C - 60°C közötti érték. A reakcióidő előnyösen 0,1-50 óra, még előnyösebben 0,5-10 óra.

A fenti reakció eredményeképpen szulfid vegyületet nyerünk. A szulfid oxidálását általában oldószerben végezzük, amely nem gátolja a reakciót. Oldószerként aromás szénhidrogéneket (például benzol, toluol, xilol, stb.), halogénezett szénhidrogéneket (például diklórmétán, klórform, 1,2-diklóretán, stb.), észtereket (például etil-acetát stb.), stb. alkalmazhatunk. Az oldószert alkalmazhatjuk önmagában vagy két vagy több oldószer alkalmas arányú keverékének formájában. Az oxidálószer lehet oxigén-fény, hidrogén-peroxid, valamely

perbenzoesav, így például perbenzoesav, m-klórperbenzoesav, stb., például perklorát, így például lítium-perklorát, ezüst-perklorát, higany(II)-perklorát, tetrabutylammonium-perklorát, stb., nitrozil-kénsav, alkilnitrit, így izoamil-nitrit, stb., halogén, így például jód, bróm, klór, stb., N-brómszukcinimid, szulfuril-klorid, kloramin T, stb. A reakcióhőmérséklet előnyösen -30°C és 30°C , még előnyösebben -10°C és 10°C közötti érték. A reakcióidő előnyösen 0,1 - 50 óra, még előnyösebben 0,5 - 10 óra.

Ennél a reakciónál, ha olyan (Ia) általános képletű vegyületet nyerünk, amelynek képletében R^1 jelentése OR^{1a} és R^{1a} jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, a vegyületet hidrolizálhatjuk, így olyan vegyületet nyerünk, amelynek képletében R^1 jelentése OH csoport. Ezt a hidrolízist ismert módon végezzük.

Ha a kapott (Ia) általános képletű vegyület savas vagy bázikus csoportot tartalmaz, azt ismert módon sóvá alakíthatjuk.

Az így nyert (I) általános képletű vegyületeket a reakciókeverékből ismert módon izoláljuk és tisztítjuk, például extrakcióval, koncentrációval, semlegesítéssel, szűréssel átkristályosítással, kromatográfiával, stb.

Az (I) általános képletű vegyület prodrugja olyan vegyület, amely (I) általános képletű vegyületté enzim, gyomorsav, valamint a szervezetben lévő fiziológiai körülmények hatására alakul (I) általános képletű vegyületté. Más szavakkal, olyan vegyület, amely enzimatis oxidáció, redukció, hidrolízis, stb. hatására, vagy olyan vegyület, amely a gyomorsav hatására hidrolízissel alakul (I) általános képletű vegyületté. Az (I) általános

nos képletű vegyület prodrugjai közé tartoznak azok a vegyületek is, amelyekben az aminosav acilálva vagy foszforilezve van (például olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol az aminosav eikozanoilezett, alanilezett, pentilamino-karbonilezett, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxi-karbonilezett, tetrahidrofuranilezett, pirrolidilmetilezett, pivaloiloximetilezett, terc-butilezett, stb.); azok a vegyületek, amelyekben az (I) általános képletű vegyület hidroxilcsoportja acilezett, alkilezett, foszforilezett vagy borátozott (például olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a hidroxilcsoport acetilezett, palmitoilezett, propanoilezett, pivaloilezett, szukcinilezett, furmarilezett, alanilezett, dimetilaminometil-karbonilezett, stb.); olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a karboxilcsoport észterezett vagy amidált (például a karboxilcsoport etil-észterezett, fenil-észterezett, karboximetil-esterified, dimetilaminometil-észterezett, pivaloiloximetil-észterezett, etoxi-karboniloxietil-észterezett, ftalidil-észterezett, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil-észterezett, ciklohexiloxi-karboniletil-észterezett, metil-amidált, stb.); stb. Ezeket a vegyületeket az (I) általános képletű vegyületből ismert módon nyerjük.

Az (I) általános képletű vegyület prodrugja lehet olyan vegyület is, amely (I) általános képletű vegyületté a következő irodalmi helyen ismertetett fiziológiai körülmények között alakul: Development of Pharmaceutical Products, 7. kötet, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

Az (I) általános képletű vegyületek prodrugjait sókká is alakíthatjuk.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek lehetnek hidrátok vagy anhidridek, a vegyületek prodrugjai szintén lehetnek hidrátok vagy anhidridek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket izotópokkal is (például ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I) jelölhetjük, ugyancsak izotópokkal jelölhetők az (I) általános képletű vegyületek prodrugjai.

Ha az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek aszimmetriás szénatomot tartalmaznak az A gyűrűn, legalább két sztereoizomer vagy enantiomer lehetséges, ezek az izomerek egyedileg is előállíthatók, ha szükséges.

Ha az (I) általános képletű vegyület két vagy több különböző izomer keveréke, ezeket az egyes izomerekké ismert elválasztási módszerekkel rezolváljuk, ilyen módszer például amikor egy optikailag aktív savval (például kámforszulfonsav, stb.) vagy egy optikailag aktív bázissal (például 1-metilbenzilamin, stb.) sőt képzünk vagy az elválasztást különböző kromatográfia módszerrel (például folyadék-kromatográfia, optikailag aktív oszlop, stb. alkalmazásával) vagy frakcionált átkristályosítást végzünk.

A találmány szerinti megoldásnál a (II) általános képletű kiindulási vegyületeket például az 1 reakcióvázlat szerint állítjuk elő, a képletekben a szubsztituensek jelentése a fentiek szerinti.

A (VI) általános képletű vegyületet nátrium-perboráttal oxidáljuk ecetsavban, így nyerjük a (VII) általános képletű vegyületet. Ezt a vegyületet tionil-kloriddal (például

metánszulfonil-klorid, benzolszulfonil-klorid, stb.) reagáltatjuk, így nyerjük a (II) általános képletű vegyületet.

Az előzőek szerint nyert kiindulási vegyületet vagy szintetikus intermediert ismert módon választjuk el a rendszerből és tisztítjuk, így extrahálást, betöményítést, semlegesítést, szűrést, átkristályosítást, oszlopkromatográfiát, vékonyréteg-kromatográfiát, stb. alkalmazunk. Lehetséges az is, hogy a reakciókeveréket izolálás nélkül alkalmazzuk a következő lépésnél.

Bármelyik fentiek szerinti reakciónál az aminocsoportokat, karboxilcsoportokat és hidroxilcsoportokat, amelyek a reakcióban nem vesznek részt, védőcsoporttal láthatjuk el, ezek bevitelét és eltávolítását ismert módon végezzük.

Az amino-védőcsoport lehet például formil-, illetve adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-karbonil- (acetyl-, propionil-, stb.), fenil-karbonil-, 1-6 szénatomos alkil-oxi-karbonil- (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, stb.), feniloxi-karbonil-, 7-10 szénatomos aralkiloxi-karbonil- (például fenil-1-4 szénatomos alkiloxi-karbonil-, így például benziloxi-karbonil-, stb.), tritil, ftaloil vagy N,N-dimetilaminometilén-csoport, stb. Ezek szubsztituense lehet például halogénatom (például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, stb.), formil, 1-6 szénatomos alkil-karbonil- (például acetyl-, propionil-, valeril-, stb.), nitrocsoport, stb., a szubsztituensek száma 1-3.

A karboxil-védőcsoport lehet például adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butyl-, stb.), fenil-, tritil- vagy

szililcsoport, stb. Ezek szubsztituense lehet például halogénatom (például fluor-, klór-, stb.), formil, 1-6 szénatomos alkil-karbonil- (például acetil-, propionil-, valeril-, stb.), nitrocsoporthoz, stb. A szubsztituensek száma 1-3.

A hidroxil-védőcsoport lehet például adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butyl-, stb.), fenil-, 7-10 szénatomos aralkil- (például fenil-1-4 szénatomos alkil-, így benzil-, stb.), formil-, 1-6 szénatomos alkil-karbonil- (például acetil-, propionil-, stb.), feniloxi-karbonil-, benzoil-, 7-10 szénatomos aralkiloxi-karbonil-, (például fenil-1-4 szénatomos alkiloxi-karbonil-, így például benziloxi-karbonil-, stb.), piranil-, furanil-, szililcsoport, stb. Ezek szubsztituense lehet például halogénatom (például fluor-, klóratom, stb.), 1-6 szénatomos alkil- (például metil-, etil-, propil-, stb.), fenil-, 7-10 szénatomos aralkil- (például fenil-1-4 szénatomos alkil-, így például benzil-, stb.), nitrocsoporthoz, stb., a szubsztituensek száma 1-4.

A védőcsoportokat ismert módon vagy azokkal hasonló módon távolítjuk el. Így például savas, bázikus kezelést, redukálást, ultraviola besugárzást, továbbá hidrazin, fenilhidrazin, nátrium-N-metilditiokarbamátot, tetrabutylammónium-fluoridot, palládium-acetátot, stb. alkalmazhatunk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sói és prodrugjai (a továbbiakban (I) általános képletű vegyületként említjük) alacsony toxicitásúak, nitrogén-oxid (NO) termelődést-gátló hatásúak és gátló hatásúak a gyulladásos citokinek, így TNF- α , IL-1, IL-6, stb. termelődésére. A vegyületek alkalmasak a következő betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére

re: szívbetegségek, autoimmun betegségek, gyulladásos betegségek, központi idegrendszer betegségei, fertőzőes betegségek, szepszis, septicus sokk, stb. emlősöknél (például kutyák, macskák, szarvasmarhák, lovak, kecskék, majmok, valamint emberek), ilyenek például: vérmérgezés, endotoxin sokk, exotoxin sokk, szívelégtelenség, sokk, magas vérnyomás, rheumás artritis, ízületi csontgyulladás, gastritis, fekélyes colitis, savas fekély, stressz okozta gyomorfekély, Crohn-féle betegség, autoimmun betegség, szövet sérülés és kilökődés szerv transzplantáció után, ischemiás reperfüziós betegség, akut koronáriás mikrovaskuláris elzáródás, sokkos érelzáródás (disszeminált intravaskuláris koaguláció szindróma (DIC), stb.), ischemiás agy elváltozások, arteriosclerosis, vészes vérszegénység, Fanconi-féle anemia, sarlósejt anemia, pancreatitis, nephrotikus szindróma, vesegyulladás, vesezavarok, inzulin-függő diabetes mellitus, nem-inzulin-függő diabetes mellitus, májmérgezés, alkoholizmus, Parkinson-féle betegség, krónikus leukémia, akut leukémia, daganatok, myeloma, daganat-elleni szerek mellékhatásainak enyhítése, gyermek és felnőtt légzési zavarok szindróma, pulmonáris emfizéma, demencia, Alzheimer-klór, multiplex sclerosis, E vitamin hiány, öregedés, nap okozta leégés, izomsorvadás, szívizom bántalmak, myocardiális infarktusz, myocardiális infarktusz következményei, osteoporosis, pneumonia, hepatitis, psoriasis, fájdalmak, szürkehályog, influenzás fertőzés, malária, HIV fertőzés, besugárzási sérülések, égés, in vitro megtermékenyítés fokozott hatásossága, hypercalcemia, ízületmerevedéses csigolyagyulladás, osteopenia, Behcet-féle csontbetegség,

csontlágylás, csonttörések, akut bakterális meningitis, *Helicobacter pylori* fertőzés, invazív *staphylococcus* fertőzés, tuberculosis, szisztémás mycotikus fertőzés, herpes simplex vírus fertőzés, varicella-zoster vírus fertőzés, humán papilloma vírus fertőzés, akut vírusos encephalitis, encephalitis, asztma, atopiás dermatitis, allergiás kötőhártyagyulladás, reflux esophagitis, láz hypercholesterolemia, hyperglyceridemia, hyperlipidemia, diabetikus komplikációk, diabetikus vesebaj, diabetikus neuropátia, diabetikus retinopátia, köszvény, gyomor pangás, hemorrhoid, szisztémás lupus erythematosus, gerincvelő sérülés, agrypnia, skizofrénia, epilepszia, cirrhosis, máj elégtelenség, instabil angina pectoris, szív valvuláris betegsége, dialízisből eredő thrombocytopenia, akut ischémias stroke, akut agyi trombózis, rákos áttételek, húgyhólyag rák, emlő rák, nyaki daganatok, vastagbél daganat, gyomor daganat, petefészek daganat, prosztata daganat, kis sejt tüdő daganat, nem-kis sejt tüdő daganat, rosszindulatú melanoma, Hodgkin-féle betegség, nem-Hodgkin-féle limfóma, stb.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket embereknek adagoljuk, adagolhatjuk a vegyületeket önmagukban vagy alkalmas gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval excipientsel, hígítóanyaggal, stb. előállított gyógyszerkészítmények formájában, orálisan vagy parenterálisan, az orális adagolású készítmények, például porok, granulátumok, tabletták, kapszulák, stb., a parenterális adagolású készítmények, például injekciók, külsőlegesen alkalmazott készítmények, például orrba adagolható készítmények, perkután készítmé-

nyek, stb., továbbá kúpok, például rektális kúpok, vaginális kúpok, stb.

Ezeket a készítményeket ismert módon állítjuk elő, amelyeket általában a gyógyszerkészítmények előállításánál alkalmaznak.

Az (I) általános képletű vegyületek mennyisége a gyógyszerkészítményben függ a dózis formától. Így például orális adagolású szerek esetében a mennyiség kb. 1-99 tömeg%, előnyösen 10-99 tömeg%, még előnyösebben 10-95 tömeg%. Parenterális adagolású készítményeknél a mennyiség kb. 0,001-99 tömeg%, előnyösen 0,001-95 tömeg%.

Az (I) általános képletű vegyületektől eltérő más, egyéb komponensek mennyisége a készítményekben általában kb. 1-99,999 tömeg%, előnyösen 10-90 tömeg%.

Injekcióknál, például vizes injekcióknál az (I) általános képletű hatóanyagok mellett például a következőket alkalmazzuk: szolubilizálószer (például β -ciklodextrinek, stb.) diszpergálószer (például Tween 80 (Atlas Powder Co., USA), HC060 (Nikko Chemicals Co., Ltd.), karboximetilcellulóz, nátrium-alginát, stb.), konzerválószer (például metilparaben, propilparaben, benzil-alkohol, klórbutanol, stb.), izotonizálószer agent (például nátrium-klorid, glicerin, szorbit, glükóz, stb.), stb. Az olajos injekciókat úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő vegyületet oldjuk, szuszpendáljuk vagy emulgeáljuk egy növényi olajban (például olívaolaj, szezámolaj, mogyoróolaj, gyapotmagolaj, kukoricaolaj, stb.), propilénglikolban, stb.

Az orális adagolású szereket úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyaghoz például a következőket adagoljuk: excipiensek

(például laktóz, szacharóz, keményítő, stb.), dezintegrálószer (például keményítő, kalcium-karbonát, stb.), kötőanyag (például keményítő, gumi-arábikum, karboximetil-cellulóz, polivinil-pirrolidon, hidroxipropil-cellulóz, stb.), csúsztatóanyag (például talkum, magnézium-sztearát, polietilén-glikol 6000, stb.), stb. A kapott keveréket sajtolással formázzuk és kívánt esetben bevonattal látjuk el, ezek például az íz elmaszkírozására, enterális tulajdonságok vagy nyújtott felszabadulás biztosítására szolgálnak, a bevonást ismert módon végezzük. A bevonószerek közé tartoznak például a következők: hidroxipropilmetil-cellulóz, etil-cellulóz, hidroximetil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, polioxietilén-glikol, Tween 80, pluronic F68, cellulóz-acetát-ftalát, hidroxipropilmetil-cellulóz-ftalát, hidroximetil-cellulóz-acetát-szukcinát, Eudragit (Rohm Pharm GmbH, Németország, ez metakrilsav és akrilsav kopolimer), pigmentek (például titán-oxid, bengara, stb.), stb.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk szilárd, félig szilárd vagy folyékony külsődleges szerként is.

Így például a szilárd, külsődlegesen alkalmazásra kerülő szereket úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet önmagában használjuk, vagy a következőket adagoljuk hozzá: excipiensek (például glikol, mannit, keményítő, kristályos cellulóz, stb.), sűrítőanyag (például természetes gumi, cellulóz-származékok, akril polimerek, stb.), stb., a komponenseket jól elkeverjük és porkészítménnyé alakítjuk. A félig-szilárd, külsődlegesen alkalmazható szereket ismert módon állítjuk elő, előnyösen vizes vagy olajos gél vagy

kenőcs formájában. A folyékony külsődleges készítményeket olajos vagy vizes szuszpenziók formájában állítjuk elő az injekciók előállításánál leírtak szerint vagy más hasonló módszert alkalmazunk.

A szilárd, félig szilárd vagy folyékony külsődleges szerekhez még adagolhatunk pH beállító szereket (például szénsav, foszforsav, citromsav, sósav, nátrium-hidroxid, stb., konzerválószerket, például p-oxibenzoészterek, klorbutanol, benzalkonium-klorid, stb. Például egy (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet tartalmazó kenőcs általánosságban 0,1-100 mg/1 g mennyiségben tartalmaz hatóanyagot és mellette petrolátumot, lanolint, stb., bázis anyagként.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekből készíthetünk olajos vagy vizes, szilárd, félig szilárd vagy folyékony kúpokat is. A kúpokhoz megfelelő olaj bázisok például a következők: hosszú szénláncú zsírsav-gliceridek (például kakaóvaj, Witepsols (Dynamitnobel Ltd.) stb.), közepes lánchoszúságú zsírsavak (például migriolsav (Dynamitnobel Co., Ltd.) stb.), növényi olajok (például szezámolaj, szójababolaj, gyapotmagolaj, stb.), stb. Vizes bázisként például polietilén-glikolokat, propilén-glikolt, stb. alkalmazhatunk, vizes gél bázisként például természetes gumikat, cellulóz-származékokat, vinil-polimereket, akrilsav polimereket, stb. alkalmazhatunk.

Bár a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek dózisa függ a beteg korától, testtömegétől, állapotától, a dózis formától, az adagolás módjától, az adagolás időtartamától, stb. a dózis értéke általában kb. 0,01-100 mg/kg, előnyösen kb.

0,01-100 mg/kg, még előnyösebben 0,1-100 mg/kg, különösen előnyösen 0,1/50 mg/kg, közelebbről kb. 1,5-30 mg/kg naponta, felnőtt beteg kb. 60 kg-os testtömeg esetén, például szepszisnél orálisan vagy parenterálisan naponta egyszer vagy többször. Természetesen a dózisok függenek a fenti paramétereiktől és bizonyos esetekben ennél kisebb dózis is elegendő vagy ezeknél nagyobb dózisok is adagolhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek prodrugjait hasonlóan alkalmazhatjuk a gyógyszerkészítmények előállításához.

A találmányt közelebbről a következő referencia példákban, példákban, készítmény előállítási példákban és a kísérleti eredményeket bemutató példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

Az ^1H NMR spektrumokat Varian Gemini 200 (200 MHz) típusú spektrofotométeren vettük fel, belső standardként tetrametilszilán alkalmazásával a δ értékek ppm-ben vannak megadva. A keverék oldószerekre zárójelben megadott számértékek a megfelelő oldószerek térfogat arányait jelölik. A szobahőmérséklet 15-25°C, és a százalék értékek tömeg%-ot jelentenek, hacsak másképpen nem jelöljük. A szilikagél kromatográfiával összefüggésben megadott oldószer arányok térfogat arányokat jelentenek.

A példákban a jelölések jelentése a következő: s: szingluett, d: dublett, t: triplett, q: quartett, dd: dupla dublett, td: tripla dublett, m: multipliett, br: széles, J: kapcsolási konstans.

Példák

1. referencia példa

1 g etil-6-[N-(2,4-difluorfenil)sulfamoil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot (előállítás a JP-A-10-056492 számú irat szerint) és 719 mg fenilmetántiol feloldunk N,N-dimetilformamidban és cseppenként jégűtés mellett hozzáadunk 441 mg 1,8-diazabiciklo[5,4,0]-7-undecént, majd a kapott keveréket szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az anyagot ezután 100 ml etil-acétáttal hígítjuk, 2x70 ml vízzel, majd 70 ml sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen flash kromatografáljuk (toluol), így 673 mg etil-6-(benzilszulfanil)-1-ciklohexén-1-karboxilátot nyerünk színtelen olaj formájában.

$^1\text{-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,55-2,36 (6H, m), 3,76 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,19 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 6,95 (1H, t, $J = 4,0\text{Hz}$), 7,22-7,39 (5H, m).

2. referencia példa

Az 1. referencia példában leírtak szerint eljárva 1 g 6-[N-(2,4-difluorfenil)sulfamoil]-1-ciklohexén-1-karboxilátból és 893 mg (4-metoxifenil)metántiolból 848 mg etil-6-[(4-metoxibenzil)-szulfanil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot állítunk elő színtelen olaj formájában.

$^1\text{-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,57-2,32 (6H, m), 3,74 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,20 (2H, q, $J = 7,0\text{ Hz}$), 6,84 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,94 (1H, t, $J = 4,0\text{Hz}$), 7,29 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$).

3. referencia példa

Az 1. referencia példában leírtak szerint eljárva 455 mg etil-6-[N-(2,4-difluorfenil)sulfamoil]-1-ciklohexén-1-karboxilátból és 421 mg (2,4-difluorfenil)-metántiolból 185 mg etil-6-[(2,4-difluorbenzil)sulfanil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot nyerünk színtelen olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,60-2,40 (6H, m), 3,78 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,18 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 6,76-6,88 (2H, m), 6,97 (1H, t, $J = 4,4\text{Hz}$), 7,34-7,46 (1H, m).

4. referencia példa

Az 1. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-6-[N-(2,4-difluorfenil)sulfamoil]-1-ciklohexén-1-karboxilátból és 853 mg (2-klór-4-fluorfenil)-metántiolból 625 mg etil-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)sulfanil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot nyerünk színtelen olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,56-2,36 (6H, m), 3,82 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,19 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 6,96 (1H, td, $J = 8,6\text{Hz}$, $2,6\text{Hz}$), 6,98 (1H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 8,6\text{Hz}$, $2,6\text{Hz}$), 7,46 (1H, dd, $J = 8,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$).

5. referencia példa

20 g 3-piranon alkalmazásával a következő irodalmi helyen: Tetrahedron., 19. kötet, p. 1625 (1963) leírtak szerint 7,52 g etil 5-hidroxi-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátot állítunk elő színtelen olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,2\text{ Hz}$), 2,31-2,38 (2H, m), 3,79 (2H, t, $J = 5,6\text{ Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 1,8\text{ Hz}$), 5,4,24 (2H, q, $J = 7,2\text{ Hz}$), 11,85 (1H, s), SIMS: 172(M^+).

6. referencia példa

12,9 g etil-5-hidroxi-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátból a következő irodalmi helyen leírtak szerint: Tetrahedron., 30. kötet, 3753 (1974) 12 g etil-5-szulfanil-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátot állítunk elő halványkék olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,42-2,50 (2H, m), 3,70 (1H, s), 3,84 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,22 (2H, t, $J = 2,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 7,2$ Hz).

Elemanalízis a $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C,51,04; H,6,43; S, 17,03,

mért(%): C,50,99; H,6,54; S,16,91.

7. referencia példa

24,5 g nátrium-perborát-tetrahidrátot adagolunk 130 ml ecetsavhoz, a kapott keveréket $50-55^\circ\text{C}$ -ra melegítjük, majd cseppenként hozzáadunk 2 óra leforgása alatt 30 ml ecetsavban oldott 10 g etil-5-szulfanil-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátot. A kapott keveréket $50-55^\circ\text{C}$ -on 3 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz 230 ml acetonitrilt adagolunk és a kapott anyagot szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük. Ezután a kapott oldhatatlan anyagot szűrővel elválasztjuk, 70 ml acetontrillel mossuk, a szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, a kapott keveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot 160 ml acetinrilben oldjuk és 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az így nyert oldhatatlan anyagot szűrővel elválasztjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz 100 ml diizopropil-étert adagolunk, a kiváló csapadékot szűrjük, így 27,6 g 4-(etoxikarbonil)-5,6-dihidro-2H-

-pirán-3-szulfonsavat nyerünk halványsárga olaj formájában, amely egy szervesetlen terméket tartalmaz.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1,19 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,17-2,21 (2H, m), 3,65 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,04 (2H, q, $J = 7,2$ 10 Hz), 4,16 (2H, t, $J = 2,4$ Hz).

8. referencia példa

27,5 g 4-(etoxikarbonil)-5,6-dihidro-2H-pirán-3-szulfonsavat feloldunk 82,6 ml tionil-kloridban, a kapott anyagot szobahőmérsékletnél 85°C -on 3 órán át keverjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a visszamaradó anyagot 100 ml etil-acetátban oldjuk, a kapott oldatot 120 ml hígított sóoldattal megosztjuk, az etil-acetát réteget kétszer 50 ml telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután betöményítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/7 $\rightarrow$ 1/5). A kapott terméket csökkentett nyomáson betöményítjük, a kristályos anyagot fagyasztjuk, majd hexánnal atmossuk, így 7,81 g etil-5-(klórszulfonil)-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátot nyerünk halványsárga kristályos anyag formájában.

NMR (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,62-2,70 (2H, m), 3,87 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,34 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,53 (2H, t, $J = 2,6$ Hz).

Elemanalízis a $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClO}_5\text{S}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C,37,73; H,4,35,

mért(%): C,37,64; H,4,27.

1. példa

100 mg 1. referencia példa szerint előállított etil-6-(benzilszulfanil)-1-ciklohexén-1-karboxilátot feloldunk 3 ml metilén-kloridban, hozzáadunk 196 mg m-klórbenzoesavat jég-hűtés mellett, majd a kapott keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A reakciókeverékhez ezután 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk és 2x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 20 ml vízzel, majd 20 ml telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen flash kromatografáljuk (hexán→etil-acetát/hexán = 1/30), majd hexánból átkristályosítjuk, így 106 mg etil-6-(benzilszulfonil)-1-ciklohexén-1-karboxilátot nyerünk (1 vegyület) fehér, kristályos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,41-2,50 (6H, 20 m), 4,28 (2H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,29 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 4,35 (1H, m), 4,55 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 7,37-7,45 (4H, m), 7,50-7,55 (2H, m).

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C, 60,55; H, 6,67,

mért(%): C, 60,98; H, 6,32.

2. példa

Az 1. példában leírtak szerint járunk el és 98 mg 2. referencia példa szerinti etil-6-[(4-metoxibenzil)sulfanil]-1-ciklohexén-1-karboxilátból 88 mg etil-6-[(4-metoxibenzil)sulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot nyerünk (2 vegyület) fehér, kristályos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,42-2,50 (6H, m), 3,82 (3H_f s), 4,21 (1H, d, $J = 13,6\text{Hz}$), 4,28 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 4,31 (1H, m), 4,50 (1H_r d, $J = 13,6\text{Hz}$), 6,92 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,41 (1H, t, $J = 3,6\text{Hz}$), 7,47 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$).

Elemanalízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C, 60,33; H, 6,55

mért(%): C, 60,42; H, 6,58.

3. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva 161 mg 3. referencia példa szerinti etil-6-[(2,4-difluorbenzil)sulfanil]-1-ciklohexén-1-karboxilátból 134 mg etil-6-[(2,4-difluorbenzil)sulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot nyerünk (3 vegyület) fehér, kristályos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,59-2,50 (6H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 4,35 (1H, d, $J = 14,0\text{Hz}$), 4,39 (1H, m), 4,51 (1H, d, $J = 14,0\text{Hz}$), 6,83-6,96 (2H, m), 7,42 (1H, t, $J = 4,0\text{Hz}$), 7,49-7,61 (1H, m).

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_4\text{S}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C, 55,80; H, 5,27

mért(%): C, 55,95; H, 5,40.

4. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva 509 mg 4. referencia példa szerinti etil-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)sulfanil]-1-ciklohexén-1-karboxilátból 427 mg etil-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)-sulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot állítunk elő (4 vegyület) fehér kristályos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,55-2,52 (6H, m), 4,25 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 4,41 (1H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,59

(2H, s), 7,03 (1H, td, $J = 8,4\text{Hz}$, $2,6\text{Hz}$), 7,21 (1H, dd, $J = 8,4\text{Hz}$, $2,6\text{Hz}$), 7,42 (1H, t, $J = 4,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, dd, $J = 8,4\text{Hz}$, $6,2\text{Hz}$).

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFO}_4\text{S}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C, 53,26; H, 5,03

mért(%): C, 53,08; H, 4,95.

5. példa

100 mg 4. példa szerint előállított etil-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)sulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot (4 vegyület) a két enantiomerré rezolválunk nagy teljesítményű folyadék-kromatográfiával (CHIRALPAK AD; hexán/etanol=8/2). Az eluenseket 0,45 μm -es szűrőn szűrjük, betöményítjük és hexánból átkristályosítjuk, így kapjuk a megfelelő vegyületeket, 50 mg etil-(-)-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)sulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot (5 vegyület) és 49 mg etil-(+)-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)sulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilátot (6 vegyület) fehér kristályos anyag formájában.

5 vegyület

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,56-2,55 (6H, m), 4,26 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 4,42 (1H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,59 (2H, s), 7,03 (1H, td, $J = 8,6\text{Hz}$, $2,4\text{Hz}$), 7,21 (1H, dd, $J = 8,6\text{Hz}$, $2,4\text{Hz}$), 7,42 (1H, t, $J = 4,2\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J = 8,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$).

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFO}_4\text{S}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C, 53,26; H, 5,03

mért(%): C, 53,24; H, 4,85.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -97,0^\circ$ ($c = 0,5$, metanolban).

6 vegyület:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,56-2,55 (6H, 25 m), 4,26 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 4,42 (1H, d, $J = 6,2\text{Hz}$), 4,59 (2H, s), 7,03 (1H, td, $J = 8,6\text{Hz}$, $2,4\text{Hz}$), 7,21 (1H, dd, $J = 8,6\text{Hz}$, $2,4\text{Hz}$), 7,42 (1H, t, $J = 4,4\text{Hz}$), 7,60 (1H, dd, $J = 8,6\text{Hz}$, $6,0\text{Hz}$).

Elemanalízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFO}_4\text{S}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C, 53,26; H, 5,03

mért(%): C, 53,29; H, 4,82.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +95,0^\circ$ ($c = 0,5$, metanolban).

6. példa

0,45 g 2,4-difluoranilint feloldunk 10 ml etil-acetátban és hozzáadunk 0,55 mg trietilamint jéghűtés mellett. Ezután csepenként hozzáadunk 4 ml etil-acetátban oldva 0,69 g 8. referencia példa szerint nyert etil-5-(klórszulfonil)-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátot. A reakciókeveréket nitrogénáramban 0°C -on 60 percig, majd szobahőmérsékleten 5,8 órán át keverjük, majd etil-acetáttal hígítjuk és egymást követően 50 ml vízzel, 50 ml 0,5 N sósavval, 2x50 ml vízzel és 50 ml telített sóoldattal mossuk. Az etil-acetátos fázist magnézium-szulfáton szűrjük, az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/2). Az adott frakciót csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetát és diizopropiléter elegyéből átkristályosítjuk, így 0,57 g etil-3-[(2,4-difluorfenil)-szulfamoi]-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátot nyerünk (7 vegyület) fehér, kristályos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,14 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,69 (1H, dd, $J = 12,8$ Hz, 3,0 Hz), 4,08 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,25 (2H, s), 4,33 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,41-4,48 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,12 (1H, br), 7,22-7,33 (1H, m), 7,43-7,55 (1H, m), 9,82 (1H, s).

Elemanalízis a $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_5\text{S}$ összegképletű vegyületre:

számított(%): C,48,41; H,4,35; N,4,03,

mért(%): C,48,47; H,4,35; N,3,96.

7. példa

A 6. példában leírtak szerint 0,70 g 8. referencia példa szerint előállított etil-5-(klórszulfonil)-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátból és 0,52 g 2-klór-4-fluoranilinből 0,54 g etil-3-[(2-klór-4-fluorfenil)sulfamoil]-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilátot állítunk elő (8 vegyület) fehér kristályos anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,72 (1H, dd, $J = 12,8$ Hz, 3,0 Hz), 4,07 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,15-5 4,25 (2H, m), 4,37 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 4,46-4,55 (1H, m), 7,15 (1H, br), 7,22-7,26 (1H, m), 7,46-7,59 (2H, m), 9,68 (1H, s),

Elemanalízis a $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_5\text{S}$ összegképletű vegyületre:

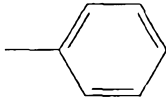
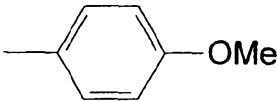
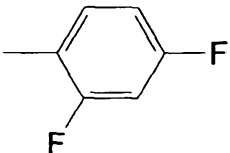
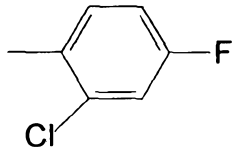
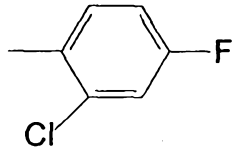
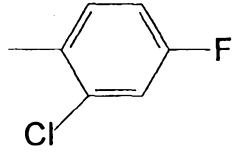
számított(%): C,46,22; H,4,16; N,3,85,

mért(%): C,46,35; H,4,11; N,3,73.

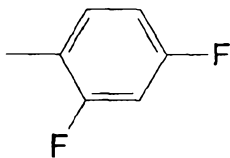
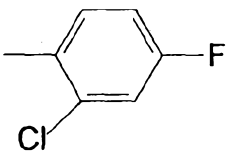
A következő 1. és 2. táblázatban összefoglalunk további vegyületeket, amelyeket az előző példák szerint állítottunk elő. A találmány azonban nem korlátozódik az 1. és 2. táblázatokban bemutatott vegyületekre.

1. táblázat

(I/1) általános képletű vegyület

Vegyület száma	Ar
<u>1</u>	
<u>2</u>	
<u>3</u>	
<u>4</u>	
<u>5</u> (-) forma	
<u>6</u> (%) forma	

2. táblázat
(I/2) általános képletű vegyület

Vegyület száma	Ar
<u>7</u>	
<u>8</u>	

1. készítmény előállítási példa

- (1) 6 vegyület
- (2) laktóz
- (3) kukoricakeményítő
- (4) zselatin
- (5) magnézium-sztearát

10 mg 6 vegyületet elkeverünk 60 mg laktózzal és 35 mg kukoricakeményítővel, a keveréket 10%-os vizes zselatin oldattal (0,03 ml, 3 mg zselatin) granuláljuk 1 mm lyukbőségű szitán átengedve, a kapott granulátumokat 40°C-on szárítjuk, majd ismételten átszitáljuk. Az így kapott granulátumokat 2 mg magnézium-sztearáttal elkeverjük és sajtoljuk. A kapott tabletták magokat cukortartalmú bevonattal látjuk el, amely szacharóz, titán-dioxid, talkum és gumi-arábikum vizes szuszpenziója. A

bevonatos tablettákat méhviasszal polírozzuk, így kapjuk a bevonatos tablettákat.

2. készítmény előállítási példa

(1) 6 vegyület	10 mg
(2) laktóz	70 mg
(3) kukoricakeményítő	50 mg
(4) oldható keményítő	7 mg
(5) magnézium-sztearát	3 mg

10 mg 6 vegyületet elkeverünk 3 mg magnézium-sztearátal, vizes oldható keményítő oldat alkalmazásával (0,07 ml, 7 mg oldható keményítő) granuláljuk, majd szárítjuk és elkeverjük a 70 mg laktózzal és 50 mg kukoricakeményítővel. A kapott keveréket tablettákká sajtoljuk.

3. készítmény előállítási példa

(1) <u>3</u> vegyület	10 mg
(2) laktóz	60 mg
(3) kukoricakeményítő	35 mg
(4) zselatin	3 mg
(5) magnézium-sztearát	2 mg

10 mg 8 vegyületet elkeverünk 60 mg laktózzal és 35 mg kukoricakeményítővel, granuláljuk 10%-os vizes zselatin oldattal (0,03 ml, 3 mg zselatin) 1 mm lyukbőségű szitán átengedve, majd a granulátumokat 40°C-on szárítjuk és ismételten szitáljuk. Az így kapott granulátumokat 2 mg magnézium-sztearáttal elkeverjük és sajtoljuk. A kapott tabletták magokat cukortartalmú bevonattal látjuk el, ez szacharóz, titán-dioxid, talkum és gumi-arábikum vizes szuszpenziója. A bevonatos tablettákat méhviasszal polírozzuk, így nyerjük a bevonatos tablettákat.

4. készítmény előállítási példa

(1) <u>8</u> vegyület	10 mg
(2) laktóz	70 mg
(3) kukoricakeményítő	50 mg
(4) oldható keményítő	7 mg
(5) magnézium-sztearát	3 mg

10 mg 8 vegyületet és 3 mg magnézium-sztearátot granulálunk vizes, oldható keményítő oldat felhasználásával (0,07 ml, 7 mg oldható keményítő), szárítjuk, elkeverjük a 70 mg laktózzal és a 70 mg kukoricakeményítővel. A kapott keveréket tablettákká sajtoljuk.

1. biológiai példa

NO termelésre kifejtett gátló hatás

iNOS indukálható sejtként RAW264.7 egér makrofág sejtvonal felhasználásával vizsgáltuk a vegyületek NO termelésre kifejtett százalékos gátlását. A vizsgálati vegyületből N,N-dimetilformamiddal 10 mM-os oldatot készítettünk, majd RPMI-1640 tápközegben 0,1 mM koncentrációra hígítottuk. Ezután a tápközeggel 10 μ M - 10 nM végső koncentrációban 10-szeres hígításokat készítettünk és a tenyészközeghez adagoltuk. A kísérlet előtti napon a sejtekből hővel inaktivált 10%-os borjú magzatszérummal kiegészített RPMI-1640 tápközeggel 5×10^5 sejt/ml koncentrációkat állítottunk elő és 96-lyukú vizsgálólemezbe vittük lyukanként 1×10^5 sejt/0,2 ml mennyiségben. Ezután 37°C-on 5% CO₂/95% levegő közegben 1 éjszakán át végeztük a tenyésztést, majd a tápközeget kicseréltük hővel inaktivált 1% borjú magzatszérummal kiegészített RPMI-1640 tápközegre. Ehhez adagoltuk a vizsgálati vegyületeket, vala-

mint LPS-t és interferon- γ -t 5 ng/ml, illetve 1 U/ml végső koncentrációban. 1 éjszakán át további inkubálást végeztünk, majd meghatároztuk a nitrit koncentrációját (NO stabil metabolitja) a tenyésztési felülúszóban, ezt alkalmaztuk az NO termelés jelzésére. A nitrit koncentrációt kvantitatíve mértük úgy, hogy 20 μ g/ml koncentrációjú 2,3-diaminonafthalint (DAN) adagoltunk 25 μ l mennyiségben a tenyésztési felülúszójához (50 μ l), majd szobahőmérsékleten 10 percig inkubáltuk, ezután 25 μ l 0,5 N NaOH-t adagoltunk és mértük a fluoreszcenciát 450 nm-en (gerjesztési hullámhossz 365 nm). A vizsgálati eredményeket a 3. táblázatban foglaljuk össze, az IC_{50} értékek megfelelnek azon vizsgálati vegyület koncentrációjának, amely 50%-ban gátolja az NO termelődést.

3. táblázat

Vegyület száma	IC_{50} (μ M)
<u>1</u>	0,24
<u>2</u>	3,2
<u>3</u>	0,047
<u>4</u>	0,029
<u>5</u>	1,0
<u>6</u>	0,0093
<u>7</u>	0,018
<u>8</u>	0,0031

A vizsgált vegyületek erőteljesen gátolják az NO termelődést az RAW264.7 sejteknél, amiből kitűnik, hogy a találmány szerinti cikloalkén-származékok igen jó NO termelődést gátló hatásúak.

2. biológiai példa

Citokin termelésre kifejtett gátló hatás

A vizsgálatnál P31/FUJ humán monocita sejtvonalat alkalmaztunk (JCRB0091, deponáló Fujioka, beszerzés Human Science Research Resource Bank-tól) és mértük a vizsgálati vegyületek citokin termelésre kifejtett százalékos gátlását. A vizsgálati vegyületekből N,N-dimetilformamiddal 10 mM koncentrációjú oldatot készítettünk és RPMI-1640 tápközegen 0,1 mM-ra hígítottuk. A tápközeggel 10-szeres hígításokkal 10 μ M - 10 nM végső koncentrációjú oldatokat állítottunk elő és a tenyészközeghez adagoltuk. A vizsgálatot megelőző napon a sejtekből 10% borjú magzatszérummal kiegészített RPMI-1640 tápközeggel 2×10^6 sejt/ml koncentrációkat állítottunk elő és 96-lyukú lemezek lyukaiba vittük 2x5 sejt/0,1 ml lyuk mennyiségben. A 0,1 ml fenti tápközegbe 40 nM forbol-12-mirisztát 13-acetát (PMA) kiegészítve a keverékhez adagoltuk és a tenyészetet 37°C-on 5% CO₂/95% levegő jelenlétében 1 éjszakán át inkubáltuk. A sejteket ezután a fenti tápközeggel mostuk a PMA eltávolítására, majd hozzáadtuk a vizsgálati vegyületeket, LPS-t és inertferon- γ -át 100 ng/ml, illetve 10 U/ml mennyiségben. További 1 éjszakán át végeztük a tenyésztést, majd meghatároztuk a TNF- α és IL-1 β koncentrációt a tenyészet-felülúszóban. A citokinek kvantitatív meghatározásához Amersham kvantitatív meghatározó kit-et használtunk. A kapott eredményeket a 4. táblázatban foglaljuk össze, a megadott IC₅₀ értékek jelentik azt a vizsgálati vegyület koncentrációt, amely 50%-ban gátolja a citokin termelődést.

4. táblázat

Vegyület száma	IC ₅₀ (μM)	
	TNF-α	IL-1β
<u>4</u>	0,20	0,58
<u>6</u>	0,15	0,23
<u>8</u>	0,02	0,011

3. biológiai példa

A vér nitrogén-oxid koncentrációjának növekedésével szembeni hatás

Ha a szervezetben a fertőzésekkel, stb., immunopátiával, stb. szembeni biológiai védekezési válasz NO termelődést vált ki, az gyorsan salétromos savvá és salétromsavvá metabolizálódik, miközben a vér nitrogén-oxid koncentrációja (NO_x) nő. Kísérleti állatokon vizsgáltuk vegyület vér NO_x koncentrációjának növekedésével szembeni hatását.

Nőstény BALB/c egereket (7 hetes kor) 6-8 egeret tartalmazó csoportokba osztottuk. A vizsgálati vegyület csoporthoz a csoportnál a vizsgálati vegyületeket 0,5%-os vizes metil-cellulóz oldatban szuszpendáltuk és 10 mg/kg mennyiségben orálisan adagoltuk. A kontrollcsoportnál hasonló módon oldószert adagoltunk. 1 órával később intraperitoneálisan 10 mg/kg mennyiségben LPS-t adagoltunk a vizsgálati vegyület csoportnak és a kontrollcsoportnak. 6 órával az LPS adagolását követően vért vettünk és meghatároztuk a nitrátion plusz nitrition koncentrációt a szérumban. A nitrátiont salétromos savvá alakítottuk nitrát reduktáz alkalmazásával és kvantitatíve meghatároztuk az össz nitrition koncentrációt fluoreszcens módszerrel

az előzőekben említett DAN módszerrel. A vizsgálati vegyületek százalékos gátló hatását a kontrollcsoporthoz viszonyítva az 5. táblázatban foglaljuk össze.

5. táblázat

Vegyület száma	A vér NOx gátlása (%)
<u>4</u>	62
<u>8</u>	80

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gátló hatásúak a nitrogén(II)-oxid (NO), valamint a citokin termelésre és alkalmasak különböző betegségek, így szívbetegségek, autoimmun betegségek, gyulladásos betegségek, a központi idegrendszer betegségei, fertőzőes betegségek, szepszis, szep-tikus sokk, stb. megelőzésére és/vagy kezelésére.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és sói - a képletben
- R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,
- X jelentése metiléncsoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,
- Y jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport vagy adott esetben szubsztituált nitrogénatom, és
- az A gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű adott esetben 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pont szerinti szubsztituenssel szubsztituálva:
- (1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,
- (2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,
- (3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, és
- (4) halogénatom,
- Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport;
- a (b) általános képletű csoport (b1) vagy (b2) általános képletű csoportnak felel meg, ahol

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és
n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több,
mint 4,
azzal a megkötéssel, hogy, ha X jelentése metiléncsoport, Y
jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képleté-
ben

R^1 jelentése

(i) alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos
alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos
cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szén-
atomos alkinilcsoport és amely alifás szénhidrogéncsoport-
ok adott esetben 1-4-szeresen valamely következő cso-
porttal szubsztituálva lehetnek: egy heterociklusos csoport,
oxo-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-10 szénatomos
cikloalkiloxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, 7-10 szénatomos
aralkiloxi-, heterociklusos oxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-,
(a kénatom adott esetben oxidálva lehet), 3-10 szénatomos
cikloalkiltio- (a kénatom adott esetben oxidálva lehet), 6-
10 szénatomos ariltio- (a kénatom adott esetben oxidálva
lehet), 7-19 szénatomos aralkiltio- (a kénatom adott eset-
ben oxidálva lehet), heterociklusos tio-, heterociklusos
szulfinil-, heterociklusos szulfonil-, nitro-, halogén-,
ciano-, karboxil-, 1-10 szénatomos alkoxikarbonil-, 3-6
szénatomos cikloalkiloxikarbonil-, 6-10 szénatomos
ariloxikarbonil-, 7-19 szénatomos aralkiloxikarbonil-, he-
terociklusos oxikarbonil-, 6-10 szénatomos arilkarbonil-,
1-6 szénatomos alkanoil-, 3-5 szénatomos alkenoil-, 6-10

szénatomos arilkarboniloxi-, 2-6 szénatomos alkanoiloxi-, 3-5 szénatomos alkenoiloxi-, karbamoil- (amely adott esetben egy vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, 1-7 szénatomos acil- vagy 1-4 szénatomos alkoxifenil-csoporttal szubsztituálva van), tiokarbamoil- (amely adott esetben egy vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van), karbamoiloxi- (amely adott esetben egy vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van), 1-6 szénatomos alkanoilamino-, 6-10 szénatomos arilkarbonilamino-, 1-10 szénatomos alkoxi-karboxamido-, 6-10 szénatomos ariloxi-karboxamido-, 7-19 aralkiloxi-karboxamido-, 1-10 szénatomos alkoxi-karboniloxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-karboniloxi-, 7-19 szénatomos aralkiloxi-karboniloxi-, 3-10 szénatomos cikloalkiloxi-karboniloxi- vagy ureidocsoport (amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal szubsztituálva van) (a továbbiakban A szubsztituens csoport) vagy egy 6-10 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben 1-4-szeresen valamely A csoportba tartozó szubsztituenssel szubsztituálva van (a továbbiakban B csoport), a fentiekben említett heterociklusos csoport egy 5-8-tagú heterociklusos csoport, amely a szénatomok mellett 1-4 heteroatomot tartalmaz a nitrogénatom (adott esetben oxidálva), oxigénatom és kénatomok közül vagy ezek kondenzált gyűrűje, amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, oxo- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituálva van, és

a fentiekben említett szubsztituensek együtt egy alifás szénhidrogéncsoporttal egy kondenzált gyűrűt alkothatnak, amely 1-4-szeresen valamely B szubsztituenssel szubsztituálva van,

(ii) 6-14 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben 1-5-szörösen valamely következő csoporttal szubsztituálva van: halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxil-, nitro-, ciano-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkanoilamino-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 6-10 szénatomos aril-, halogén-1-4szénatomos alkil-, halogén-1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 5-tagú aromás heterociklusos-, karbamoil-, 1-4 szénatomos alkil-karbamoil-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-1-4 szénatomos alkil-karbamoil- vagy 1,3-diacilguanidino-1-4 szénatomos alkilcsoport (a továbbiakban C szubsztituens csoport),

(iii) 5-8-tagú heterociklusos gyűrű, amely a szénatomok mellett 1-4 heteroatomot tartalmaz a nitrogén- (adott esetben oxidálva), oxigén- és kénatomok közül, vagy ezek kondenzált gyűrűje, amely heterociklusos csoport 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-, oxo- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituálva lehet,

(iv) OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben a

fenti B szubsztituens csoport szerinti szubsztituensekkel szubsztituálva lehetnek, vagy

(v) (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy egy alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport, amely adott esetben a B szubsztituens csoport valamelyikével szubsztituálva lehetnek,

X jelentése metiléncsoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,

Y jelentése

(i) metiléncsoport, amely adott esetben egy vagy többszörösen 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-1-6 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van, vagy

(ii) nitrogénatom, amely adott esetben egy vagy többszörösen 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van,

az A gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben még 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pontba tartozó valamely szubsztituenssel szubsztituálva van:

(1) egy alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy

többszörösen a fenti B szubsztituens csoporttal szubsztituálva vannak,

(2) 6-14 szénatomos aril-, amely adott esetben egy vagy többszörösen valamely C szubsztituens csoporttal szubsztituál van,

(3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy alifás szénhidrogéncsoport, amely 1-20 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos cikloalkil-, 4-12 szénatomos cikloalkilalkil-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy 3-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben egy vagy többszörösen valamely B szubsztituens csoporttal szubsztituálva vannak, és

(4) halogénatom,

Ar jelentése 6-14 szénatomos arilcsoport, amely adott esetben egy vagy többszörösen valamely C csoporttal szubsztituálva van,

a (b) általános képletű csoport (b1) vagy (b2) csoportnak felel meg, ahol

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több, mint 4.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az A gyűrű jelentése egy 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben rövid szénláncú alkil- vagy fenilcsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva van, R^1 jelentése OR^{1a} , ahol R^{1a} jelentése adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport és Ar jelentése egy adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^{1a} jelentése etilcsoport.

5. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében Ar jelentése halogénfenil-, rövid szénláncú alkilfenil- vagy fenilcsoport, amely halogénatommal és rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva van.

6. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében Ar jelentése egy (c) általános képletű csoport, ahol R^3 jelentése halogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, és a B gyűrű még halogénatommal szubsztituálva lehet.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében (b) csoport (b1) csoportnak felel meg.

8. 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében Ar jelentése (c1) általános képletű csoport, ahol R^{3a} és R^{3b} jelentése azonos vagy különböző és mindegyik halogénatom.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben egy vagy többszörösen szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, n értéke 1 és m értéke 1.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése $OR^{1a'}$ általános képletű csoport - $R^{1a'}$ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport - , a (b) csoport (bb) csoportnak felel meg, X jelentése metiléncsoport vagy oxigénatom, Y jelentése metiléncsoport vagy -NH-, Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kétszeresen halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituálva van.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése $OR^{1a'}$ - $R^{a'}$ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport - a (b) csoport (bb) csoportnak felel meg, X jelentése metilénecsoporthoz és Y jelentése metilénecsoporthoz, vagy X jelentése oxigénatom és Y jelentése -NH- és Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben két halogénatomot tartalmaz (például 2-klór-4-fluorfenil-csoport, stb.).

12. Etil-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát, etil-(+)-6-[(2-klór-4-fluorbenzil)szulfonil]-1-ciklohexén-1-karboxilát- vagy etil-3-[(2-klór-4-fluorfenil)sulfamoyl]-3,6-dihidro-2H-pirán-4-karboxilát.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek prodrugja.

14. Eljárás az (Ia) általános képletű vegyületek vagy sói előállítására - a képletben

a (b') csoport (b1') csoportnak vagy (b2') csoportnak felel meg, R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás

szénhidrogénecsoporthoz, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogénecsoporthoz, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, egy OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogénecsoporthoz, vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonos vagy különböző és lehet hidrogénatom, vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogénecsoporthoz,

X^1 jelentése nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,

az A gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) csoportba tartozó szubsztituenssel szubsztituálva van:

- (1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,
- (2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,
- (3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, és
- (4) halogénatom,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport,

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám, és m és n értéke nem több, mint 4,

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben Z^1 jelentése lehasadócsoporthoz és a többi szubsztituens jelentése a fenti - vagy ennek sóját egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben a szubsztituensek jelentése a fenti - vagy ennek sójával reagáltatjuk.

15. Eljárás az (1b) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben

R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, egy OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport, vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonos vagy különböző és lehet hidro-

génatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,

X jelentése metiléncsoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom, az A gyűrű jelentése egy 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben még 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pont szerinti csoporttal szubsztituálva lehet:

(1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport,

(2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,

(3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogéncsoport és

(4) halogénatom,

Y^1 jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport,

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogéncsoport,

a (b) csoport egy (b1) vagy (b2) általános képletű csoportnak felel meg, ahol

m értéke egy 0-tól 2-ig terjedő szám és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és n és m összege nem több, mint 4,

azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben Z^2 jelentése egy lehasadócsoporthoz és a többi szubsztituens jelentése a fenti - vagy ennek sóját egy (V1) általános képletű vegyülettel - a képletben a szubsztituensek jelentése a fenti - vagy annak sójával reagáltatjuk és a kapott szulfidot oxidáljuk.

16. Gyógyszerkészítmények, amelyek (I) általános képletű vegyületet vagy sóját vagy prodrugját tartalmazzák - a képletben

R^1 jelentése adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, OR^{1a} általános képletű csoport, ahol R^{1a} jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport vagy egy (a) általános képletű csoport, ahol R^{1b} és R^{1c} jelentése azonosan vagy különbözően hidrogénatom vagy egy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport,

X jelentése metilén-csoport, nitrogén-, kén- vagy oxigénatom,

Y jelentése adott esetben szubsztituált metilén-csoport vagy adott esetben szubsztituált nitrogénatom, és

az A gyűrű jelentése 5-8-tagú gyűrű adott esetben 1-4-szeresen valamely következő (1)-(4) pont szerinti szubsztituenssel szubsztituálva:

(1) adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport,

(2) adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport,

(3) OR^2 általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alifás szénhidrogén-csoport, és

(4) halogénatom,

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aromás szénhidrogén-csoport;



a (b) általános képletű csoport (b1) vagy (b2) általános képletű csoportnak felel meg, ahol

m értéke 0-tól 2-ig terjedő szám, és

n értéke 1-től 3-ig terjedő szám és m és n összege nem több, mint 4,

azzal a megkötéssel, hogy, ha X jelentése metiléncsoport, Y jelentése adott esetben szubsztituált metiléncsoport.

17. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények, amelyek nitrogén(II)-oxid (NO) és/vagy citokin termelődést fojtó hatásúak.

18. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények, amelyek szívbetegségek, autoimmun betegségek vagy szeptikus sokk kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy prodrugja alkalmazása nitrogén(II)-oxid (NO) és/vagy citokin termelődés visszafojtására szolgáló szer előállítására.

20. Az 1.igénypont szerinti vegyületek vagy prodrugja alkalmazása szívbetegségek, autoimmun betegségek vagy szeptikus sokk kezelésére vagy megelőzésére szolgáló szer előállítására.

2 oldal ragaszt

2002. 10.30.

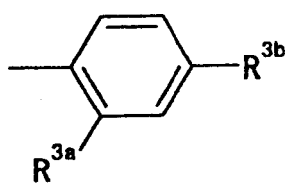
PK

A meghatalmazott:

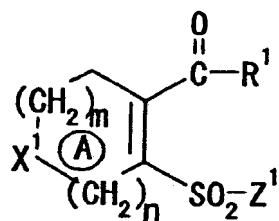
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

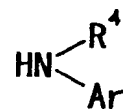

Olchváry Géza
szabadalmi ügyvivő



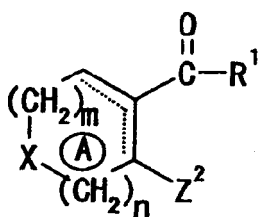
(c1)



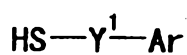
(II)



(III)



(IV)



(V1)

1. reakcióvázlat

