

“Indanilcsoporttal szubsztituált benzol-karbonamid-származékok, eljárás előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények”

Kivonat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

R(8) jelentése adott esetben szubsztituált 1-indanilcsoport vagy 2-indanilcsoport,

R(1) és R(2) jelentése egymástól függetlenül R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol a C_rH_{2r} részben egy CH₂-csoport helyett -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(21)- vagy -CONR(21)- képletű csoport állhat, ahol

R(21) jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R(20) jelentése H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, cikloalkilcsoport, -NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metiléncsoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8,

vagy

R(1) és R(2) jelentése együtt négy vagy öt metiléncsoportból álló lánc, ahol egy CH₂-csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

902 0174

- 2 -

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, vagy -OR(25) vagy -N(R26)R(27) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-C_xH_{2x}CF_yH_{3-y}$ képletű fluorozott alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(26) és R(27) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy

R(26) és R(27) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH_2 csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(7) jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

Jelt. szám: (I)

2002 JUN 25

Indanilcsoporttal szubsztituált benzol-karbonamid-származékok, eljárás előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány indanilcsoporttal szubsztituált benzol-karbonamid-származékokra, ezek előállítására, ezek gyógyszerként történő alkalmazására, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A találmány közelebbről olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, melyek képletében R(8) jelentése (II) általános képletű 1-indanilcsoport vagy (III) általános képletű 2-indanilcsoport, R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése a később megadott.

A találmány szerinti vegyületek az úgynevezett Kv1.5-káliumcsatornára hatnak, és gátolják az "ultra-rapidly activating delayed rectifier" megjelölésű káliumáramlást a humán szívpitvarban. A vegyületek ezért előnyösen alkalmazhatók új típusú antiarrhythmias hatóanyagként, elsősorban pitvararrhythmia, például pitvarfibrilláció vagy pitvarremegés kezelésére és megelőzésére.

A pitvarfibrilláció és a pitvarremegés a leggyakoribb tartós szívarrhythmia. Előfordulásuk a kor előrehaladásával fokozódik, és gyakran végzetes következményekhez, például gutaütéshez



vezet. A pitvarfibrilláció évente mintegy egymillió amerikai embernél előfordul, és több mint nyolcvanezer gutaütéshez vezet minden évben az USA-ban. A jelenleg alkalmazott I és III csoportba tartozó antiarrhythmikumok csökkentik a pitvarfibrilláció újbóli előfordulásának arányát, a potenciális proarrhythmias mellékhatások miatt azonban alkalmazásuk korlátozott. Szükség van ezért a pitvararrhythmia kezelésére alkalmas jobb gyógyszerek kidolgozására (S. Nattel: *Am. Heart J.* **130**, 1094-1106 (1995)).

Kimutatták, hogy a legtöbb szupraventrikuláris arrhythmia alapját az úgynevezett "reentry" gerjesztési hullám képezi. Ilyen akkor lép fel, amikor a szívszövet lassú vezetőképességgel és ezzel egyidejűleg nagyon rövid refrakter fázissal rendelkezik. A miokardiális refrakter idő növelése az akciós potenciál meghosszabbításával általánosan ismert mechanizmus az arrhythmia megszüntetésére, illetve kialakulásának megakadályozására (T.J. Colatsky és munkatársai: *Drug Dev. Res.*, **19**, 129-140 (1990)). Az akciós potenciál hosszát lényegében a repolarizáló K^+ -áram mértéke határozza meg, ami különböző K^+ -csatornákon keresztül áramlik ki a sejtől. Különösen nagy jelentősége van itt az úgynevezett "delayed rectifier" I_K értéknek, ami három különböző komponensből áll össze: I_{K_r} , I_{K_s} és $I_{K_{ur}}$.

A legtöbb ismert III csoportba tartozó antiarrhythmikum (például Dofetilide, E4031 és d-Sotalol) túlnyomórészt vagy kizárólag a gyorsan aktiválódó I_{K_r} káliumcsatornát blokkolja, ami mind az emberi kamra sejtjeiben, mind a pitvar sejtjeiben kimutatható. Kiderült azonban, hogy ezek a vegyületek alacsony vagy normális szívfrekvenciánál fokozott proarrhythmias veszéllyel járnak, melynek során elsősorban a "Torsades de pointes" megnevezésű



arrhythmia lép fel (D.M. Roden: *Am. J. Cardiol.*, **72**, 44B-49B (1993)). Az alacsony frekvenciánál jelentkező fent említett, és részben halálos veszély mellett az I_{Kr} -blokkolóknál megfigyelhető a hatékonyság csökkenése tachikardia esetén, amikor éppen hatékonyságra lenne szükség ("negative use-dependence").

A hátrányok egy része a lassan aktiválódó komponens (I_{Ks}) blokkolásával feltételezhetően csökkenthető, de ezt még nem igazolták, mivel klinikai vizsgálatokat I_{Ks} -csatornablokkolókkal még nem végeztek.

A különösen gyorsan aktiválódó és nagyon lassan inaktiválódó komponens, vagyis az I_{Kur} (ultra-rapidly activating delayed rectifier), ami a $Kv1.5$ -csatornának felel meg, különösen fontos szerepet játszik a repolarizációs tartam szempontjából az emberi pitvarban. Az I_{Kur} káliumkiáramlás gátlása ezért az I_{Kr} , illetve I_{Ks} gátláshoz viszonyítva különösen hatékony módszert jelent a pitvar akciós potenciál meghosszabbítása, és ezáltal a pitvararrhythmia megszüntetése, illetve megakadályozása szempontjából.

Az I_{Kf} és I_{Ks} komponensekkel ellentétben, amelyek az emberi kamrában is előfordulnak, az I_{Kur} csak az emberi pitvarban tölt be meghatározó szerepet, a kamrában nem. Ebből következik, hogy az I_{Kur} áram gátlása esetén az I_{Kr} vagy I_{Ks} blokkolásával ellentétben ki van zárva a kamrára gyakorolt proarrhythmias hatás veszélye (Z. Wang és munkatársai: *Circ. Res.*, **73**, 1061-1076 (1993); G.-R. Li és munkatársai: *Circ. Res.*, **78**, 689-696 (1996); G.J. Amos és munkatársai: *J. Physiol.* **491**, 31-50 (1996)).

Az I_{Kur} , illetve $Kv1.5$ -csatornák szelektív gátlására alkalmas blokkoló az irodalomból nem ismert. Számos gyógyszer hatóanyagánál (például Tedisamil, Bupivacaine vagy Sertindole) megem-

lítik a Kv1.5-csatornára gyakorolt blokkoló hatást, a Kv1.5-blokád azonban ezeknél csak mellékhatás a vegyület más fő hatásai mellett. A WO 98/04521 számú irat káliumcsatornablokkolóként használható aminoindán-származékokat ismertet, amelyek blokkolják a Kv1.5-csatornát. Ezek a vegyületek azonban ugyanilyen potenciált mutatnak a Kv1.3-csatorna vonatkozásában. A Kv1.3-csatorna blokkolása, amely az emberi T-limfocitáknál játszik szerepet, immunosuppresszív hatással jár, mely mellékhatás krónikusan adagolt antiarrhythmikumnál nem kívánatos. A WO 98/18475 és WO 98/18476 számú irat különböző piridazinon- és foszfinoxid-származékok alkalmazását ismerteti antiarrhythmikumként, amelyek az $I_{K_{ur}}$ komponenst blokkolják. Ezeket a vegyületeket azonban eredetileg (WO 96/25936 számú irat) szintén immunosuppresszív hatóanyagként írták le, ezért ezek gyógyászati alkalmazása a pitvararrhythmia esetén kétséges.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek hatékonyan blokkolják a humán Kv1.5-csatornát. Ezek a vegyületek ezért különösen előnyös biztonsági profillal rendelkező új típusú antiarrhythmikumként alkalmazhatók. Ezek a vegyületek különösen előnyösen alkalmazhatók szupraventrikuláris arrhythmia, például pitvarfibrilláció vagy pitvarremegés kezelésére.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek nem ismertek. Egyes szerkezetileg rokon indán-származékok ismertek az EP 258.096 és EP 374.054 számú iratból. Az ott ismertetett vegyületek azonban annyiban eltérnek a találmány szerinti vegyületektől, hogy azok a vegyületek R(9) helyén bázikus aminocsoportot tartalmaznak. Az ismertetett vegyületek ezenkívül szubsztituálatlan szulfonamidok (R1 és R2 jelentése hidrogénatom),



míg felismerésünk szerint pont a szubsztituált szulfonamid-származékok gátolják különösen hatékonyan a Kv1.5-csatornákat.

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

R(8) jelentése (II) általános képletű 1-indanilcsoport vagy (III) általános képletű 2-indanilcsoport,

R(1) és R(2) jelentése egymástól függetlenül R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol a C_rH_{2r} részben egy CH₂ csoport helyett -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(21)- vagy -CONR(21)- képletű csoport állhat, ahol

R(21) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(20) jelentése H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, hidroximetilcsoport, hidroxietilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,



R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metilencsoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8,

vagy

R(1) és R(2) jelentése együtt négy vagy öt metilencsoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, -OR(25) vagy -N(R26)R(27) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, -C_xH_{2x}CF_yH_{3-y} képletű fluorozott alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfa-



moilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(26) és R(27) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(26) és R(27) jelentése együtt négy vagy öt metilencsoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(7) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(9) jelentése hidrogénatom, -OR(28) vagy -OCOR(28) általános képletű csoport, ahol

R(28) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(10) és R(11) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -N₃, -NO₂ vagy -Y-C_sH_{2s}-R(29) képletű csoport, fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport és nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom,



trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

Y jelentése -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(30)-, -CONR(30)- vagy -NR(30)CO- képletű csoport, amelyek a bal oldali atomon keresztül kapcsolódnak az alapvázhoz, ahol

R(30) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

s értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

R(29) jelentése hidrogénatom, metilcsoport, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33) vagy -CONR(32)R(33) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(31) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,



R(32) és R(33) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(32) és R(33) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sóit.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R(1) és R(2) közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében

R(8) jelentése (II) általános képletű 1-indanilcsoport vagy (III) általános képletű 2-indanilcsoport,

R(1) jelentése hidrogénatom,

R(2) jelentése R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol a C_rH_{2r} részben egy CH₂ csoport helyett -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(21)- vagy -CONR(21)- képletű csoport állhat, ahol

R(21) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(20) jelentése CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú hetero-



ciklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, hidroximetilcsoport, hidroxietilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8,

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, -OR(25) vagy -N(R26)R(27) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, -C_xH_{2x}CF_yH_{3-y} képletű fluorozott alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva



lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(26) és R(27) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(26) és R(27) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(7) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(9) jelentése hidrogénatom, -OR(28) vagy -OCOR(28) általános képletű csoport, ahol

R(28) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(10) és R(11) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -N₃, -NO₂ vagy -Y-C_sH_{2s}-R(29) képletű csoport, fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a



fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport és nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

Y jelentése -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(30)-, -CONR(30)- vagy -NR(30)CO- képletű csoport, amelyek a bal oldali atomon keresztül kapcsolódnak az alapvázhoz, ahol

R(30) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

s értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

R(29) jelentése hidrogénatom, metilcsoport, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33) vagy -CONR(32)R(33) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport,



szulfamóilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(31) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(32) és R(33) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(32) és R(33) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sóit.

Külön kiemeljük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyek képletében R(8) jelentése (II) általános képletű 1-indanilcsoport, vagyis az (Ia) általános képletű vegyületeket, melyek képletében

R(1) jelentése hidrogénatom,

R(2) jelentése R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol a C_rH_{2r} részben egy CH₂ csoport helyett -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(21)- vagy -CONR(21)- képletű csoport állhat, ahol

R(21) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(20) jelentése CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos cso-



port, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, hidroximetilcsoport, hidroxietilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoi csoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport vagy -OR(25) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, -C_xH_{2x}CF_yH_{3-y} képletű fluorozott alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva

lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(7) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(9) jelentése hidrogénatom, -OR(28) vagy -OCOR(28) általános képletű csoport, ahol

R(28) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(10) és R(11) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -NO₂ vagy -Y-C_sH_{2s}-R(29) képletű csoport, fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport és nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport,



hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

Y jelentése -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(30)-, -CONR(30)- vagy -NR(30)CO-képletű csoport, amelyek a bal oldali atomon keresztül kapcsolódnak az alapvázhoz, ahol

R(30) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

s értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

R(29) jelentése hidrogénatom, metilcsoport, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33) vagy -CONR(32)R(33) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(31) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,



R(32) és R(33) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(32) és R(33) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sóit.

Ezen belül külön kiemeljük azokat az (Ia) általános képletű vegyületeket, melyek képletében

R(1) jelentése hidrogénatom,

R(2) jelentése R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol

R(20) jelentése CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános képletű csoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, hidroximetilcsoport, hidroxietilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett

-O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport vagy -OR(25) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, $-C_xH_{2x}CF_yH_{3-y}$ képletű fluorozott alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxycsoport, dimetilaminocsoport, szulfamóilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(7) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(9) jelentése hidrogénatom vagy -OR(28) általános képletű csoport, ahol

R(28) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,



R(10) és R(11) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, ahol

Y jelentése -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(30)-, -CONR(30)- vagy -NR(30)CO- képletű csoport, amelyek a bal oldali atomon keresztül kapcsolódnak az alapvázhoz, ahol

R(30) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

s értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

R(29) jelentése hidrogénatom, metilcsoport, trifluormetilcsoport, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33) vagy -CONR(32)R(33) általános képletű csoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(31) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,



R(32) és R(33) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(32) és R(33) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH_2 csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sóit.

Az alkilcsoportok és alkilén-csoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak. Ugyanez érvényes a C_rH_{2r} , C_sH_{2s} és C_xH_{2x} képletű alkilén-csoportokra. Az alkilcsoportok és alkilén-csoportok akkor is lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak, ha szubsztituenst hordoznak, vagy más csoport részét képezik, például az alkoxics csoportban, alkilmerkaptoc csoportban vagy fluorozott alkilcsoportban. Az alkilcsoportra példaként említhető a metilcsoport, etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport, n-butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport, terc-butilcsoport, n-pentilcsoport, izopentilcsoport, neopentilcsoport, n-hexilcsoport, 3,3-dimetilbutilcsoport, heptilcsoport, oktilcsoport, nonilcsoport, decilcsoport, undecilcsoport, dodecilcsoport, tridecilcsoport, tetradecilcsoport, pentadecilcsoport, hexadecilcsoport, heptadecilcsoport, oktadecilcsoport, nonadecilcsoport és eikozilcsoport. Az alkilén-csoportra példaként említhetők a fenti csoportokból levezethető kétértékű csoportok, így metilén-csoport, 1,1-etilén-csoport, 1,2-etilén-csoport, 1,1-propilén-csoport, 1,2-propilén-csoport, 2,2-propilén-csoport, 1,3-propilén-csoport, 1,4-butilén-csoport, 1,5-pentilén-csoport, 2,2-dimetil-1,3-propilén-csoport és 1,6-hexilén-csoport.



A cikloalkilcsoport szintén lehet elágazó szénláncú. A 3-8 szénatomos cikloalkilcsoportra példaként említhető a ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, 1-metilciklopropilcsoport, 2-metilciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, 2-metilciklobutilcsoport, 3-metilciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, 2-metilciklohexilcsoport, 3-metilciklohexilcsoport, 4-metilciklohexilcsoport, cikloheptilcsoport és ciklooktilcsoport.

Az 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoportra példaként említhetők az olyan aromás rendszerek, mint az 1-, 2- vagy 3-pirrolilcsoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolilcsoport, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport, 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-csoport, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy -5-il-csoport, 1- vagy 5-tetrazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-ilcsoport, 1,3,4-oxadiazol-2-il- vagy -5-ilcsoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izotiazolilcsoport, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-ilcsoport, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-ilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinilcsoport, 3- vagy 4-piridazinilcsoport, pirazinilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolilcsoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indazolilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinilcsoport, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinilcsoport, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinoxalinilcsoport vagy 1-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-ftalazinilcsoport.

Nitrogéntartalmú heterociklusos csoportként különösen előnyös a pirrolilcsoport, imidazolilcsoport, kinolilcsoport, pirazo-

lilcsoport, piridilcsoport, pirazinilcsoport, pirimidinilcsoport és piridazinilcsoport.

A tienilcsoport lehet 2- vagy 3-tienilcsoport.

A monoszubsztituált fenilcsoport a szubsztituenst hordozhatja a 2-, 3- vagy 4-helyzetben, míg a diszubsztituált fenilcsoport szubsztituense előfordulhat a 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-helyzetben. Ugyanez érvényes a nitrogéntartalmú heterociklusos csoportra és tioféncsoportra.

A diszubsztituált csoportoknál a szubsztituensek lehetnek azonosak vagy különbözőek.

A találmány kiterjed az egy vagy több savas vagy bázikus csoportot, illetve egy vagy több bázikus heterociklusos csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek megfelelő fiziológiailag vagy toxikológiailag elviselhető sóira, elsősorban a farmakológiailag alkalmazható sóira. Így a savas csoportot, például egy vagy több karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előfordulhatnak alkálifémsó, előnyösen nátrium- vagy káliumsó, vagy alkáliföldfémsó, például kalcium- vagy magnéziumsó, valamint ammóniumsó, például ammóniával vagy szerves aminnal vagy aminosavval kialakított só formájában. Az egy vagy több bázikus csoportot, vagyis protonálható csoportot tartalmazó, vagy egy vagy több bázikus heterociklusos csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előfordulhatnak fiziológiailag alkalmazható savaddíciós só formájában, melyek előállításához alkalmazhatók szervetlen vagy szerves savak. Az ilyen sókra példaként említhető a hidroklorid, foszfát, szulfát, metánszulfonát, acetát, laktát, maleinát, fumarát, malát és glükonát. Ha az (I) általános képletű vegyületek a molekulában egyidejűleg tartal-



maznak savas és bázikus csoportokat, akkor a fent említett sók mellett előfordulhatnak belső sók formájában is. Az (I) általános képletű vegyületek sóit a szokásos eljárásokkal állítjuk elő, melynek során például a vegyületet savval, illetve bázissal reagáltatjuk oldószerben vagy diszpergálószerben, vagy más sóból állítjuk elő anioncsere reakcióval.

Megfelelő szubsztituensek esetén az (I) általános képletű vegyületek előfordulhatnak sztereoizomer formák formájában. Ha az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmaznak, akkor ezek egymástól függetlenül lehetnek S-konfigurációban vagy R-konfigurációban. A találmány kiterjed az összes lehetséges sztereoizomer formákra, így enantiomerekre vagy diasztereomerekre, és két vagy több sztereoizomer forma, például enantiomer és/vagy diasztereomer tetszőleges arányú elegyeire. Az enantiomerek például előfordulhatnak enantiomertiszta formában, így balra- vagy jobbraforgató antipód formájában, valamint a két enantiomer tetszőleges arányú elegye formájában vagy racemát formájában. Esetleges cisz/transz izomeria esetében a találmány kiterjed a cisz-formára és a transz-formára. Az egyes sztereoizomer formák előállítására kívánt esetben megvalósítható az elegyek szokásos módon történő szétválasztásával vagy sztereoszelektív szintézissel. Mozgékony hidrogénatom esetében a találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges tautomer formáira.

Az (I) általános képletű vegyületek különböző kémiai eljárásokkal előállíthatók, amik szintén a találmány tárgyához tartoznak. Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók például, ha egy (IV) általános képletű karbonsavat, a képletben

R(1), R(2), R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése a fenti, önmagában ismert módon amidálási reakcióval egy (Va) vagy (Vb) általános képletű aminnal reagáltatunk, a képletben R(7), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése a fenti.

Az ilyen reakciók megvalósítására az irodalomból számos módszer ismert. Különösen előnyösen úgy járunk el, hogy a karbonsavat például diciklohexilkarbodiimiddel (DCC) aktiváljuk, adott esetben hidroxibenzotriazol (HOBT) vagy dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében, vagy O-[(ciano-(etoxikarbonil)-metilén)-amino]-1,1,3,3,-tetrametiluróniumtetrafluorborát (TOTU) reagenssel aktiváljuk. Eljárhatunk úgy is, hogy először ismert módon reakcióképes savszármazékot állítunk elő, melyhez például a (IV) általános képletű karbonsavat szervesetlen savhalogeniddal, például SOCl_2 reagenssel savkloriddá alakítjuk, vagy karbonildiimidzollal savimidazoliddá alakítjuk, és ezután ezt adott esetben segédbázis jelenlétében az (Va) vagy (Vb) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

Az (Va) vagy (Vb) általános képletű amin-származékok az irodalomból ismertek vagy ismert eljárásokkal analóg módon előállíthatók. Ehhez például a megfelelő 1-indanon-származékot redukív amináljuk, vagy a megfelelő 1H-indén-származékot epoxidáljuk, és az epoxidot R(7)- NH_2 általános képletű aminnal felnyitjuk.

A (IV) általános képletű karbonsavak előállíthatók például egy (VI) általános képletű klórszulfonil-vegyületből, a képletben R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése a fenti,



R(1)R(2)NH általános képletű aminnal reagáltatva megfelelő inert oldószerben, például dietiléter, THF vagy aceton oldószerben, és adott esetben segédbázis, például trietilamin jelenlétében.

A (VI) általános képletű klórszulfonil-vegyületek az irodalomból ismertek vagy ismert eljárásokkal analóg módon előállíthatók. Például a megfelelően szubsztituált benzoészav-származékot klórszulfonsavval klórszulfonilezzük.

Bármely eljárásnál előfordulhat, hogy megfelelő eljárási lépéseknél a molekulában előforduló funkciós csoportokat átmenetileg védőcsoporttal blokkoljuk. Az alkalmazható védőcsoportok, ezek bevitele és eltávolítása szakember számára ismert. Az adott esetben alkalmazható védőcsoportok és eljárási módszerek az irodalom alapján könnyen kiválaszthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói embereknél és állatoknál, előnyösen emlős állatoknál gyógyszerként alkalmazhatók önmagukban, egymással képzett keverék formájában vagy gyógyszerkészítmény formájában. A találmány további tárgyát képezik ezért az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói gyógyszerként történő alkalmazásra, valamint ezek alkalmazása a megadott betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, továbbá a K^+ -csatorna blokkoló hatással rendelkező gyógyszerekre. A találmány tárgyát képezik továbbá az olyan gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként hatékony mennyiségben legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját tartalmazzák a szokásos gyógyszerészeti hordozóanyagok és segédanyagok mellett. A gyógyszerkészítmény általában 0,1-90



tömeg% (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját tartalmazza. A gyógyszerkészítmény előállítását a szokásos módszerekkel végezzük. Ehhez az (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját egy vagy több szilárd vagy folyékony galenikus hordozóanyaggal vagy segédanyaggal keverjük, és kívánt esetben más gyógyszer hatóanyagokkal kombinálva adagolható készítménnyé alakítjuk. Az így kapott gyógyszerkészítmény a humángyógyászatban és az állatgyógyászatban alkalmazható.

Az (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját tartalmazó találmány szerinti gyógyszerkészítmények adagolhatók orálisan, parenterálisan, például intravénásan, rektálisan, valamint inhalálás útján vagy topikálisan, ahol az előnyös adagolási módot az adott esettől függően, például a kezelendő betegségtől függően választjuk meg.

A kívánt gyógyszerkészítményben alkalmazható segédanyagok szakember számára ismertek. Példaként említhetők az oldószeres, gélképzők, szuppozitórium alapanyagok, hordozóanyagok, tablettázó segédanyagok és más adalékanyagok, így antioxidánsok, diszpergálószeres, emulgeátorok, habosodásgátlók, ízesítőanyagok, konzerválószeres, oldásközvetítők, nyújtott hatást biztosító anyagok, pufferanyagok és színezékek.

Az (I) általános képletű vegyületek az előnyös terápiás hatás biztosítása érdekében más hatóanyagokkal kombinálhatók. Így szív- és keringési betegségek kezelése esetén előnyösen kombinálhatók a szívre és keringésre ható hatóanyagokkal. Az ilyen előnyös kombinációs partnerekre példaként említhetők más antiarrhythmikumok, így I, II vagy III csoportba tartozó antiarrhythm-



mikumok, például IK_s vagy IK_r csatornablokkolók, így Dofetilid, valamint vérnyomáscsökkentő hatóanyagok, például ACE-inhibitorok, így Enalapril, Captopril és Ramipril, angiotenzin antagonisták, K^+ -csatornaaktivátorok, valamint alfa- és béta-receptorblokkolók, továbbá szimpatomimetikumok és adrenerg hatású vegyületek, valamint Na^+/H^+ -csere inhibitorok, kalciumcsatorna antagonisták, foszfodiészterázgátlók és más pozitív inotróp hatóanyagok, például digitális glikozidok vagy diuretikumok.

Orálishan adagolható készítmény előállításához a hatóanyagot megfelelő hordozóanyaggal és adalékanyaggal, így stabilizátorral vagy inert higítóanyaggal keverjük, és a szokásos módszerekkel készítménnyé alakítjuk, amire példaként említhető a tablettá, drázsé, kapszula, valamint vizes, alkoholos vagy olajos oldat. Inert hordozóanyagként alkalmazható például gumiarabikum, magnéziumoxid, magnéziumkarbonát, káliumfoszfát, tejcukor, glükóz vagy keményítő, előnyösen kukoricakeményítő. A készítmény előállítható például száraz vagy nedves granulálással. Olajos hordozóanyagként vagy oldószerként alkalmazhatók például növényi vagy állati olajok, így napraforgóolaj vagy csukamájolaj. Vizes vagy alkoholos oldatoknál oldószerként alkalmazható például víz, etanol, cukoroldat és ezek elegye. A fenti és más adagolási formáknál további segédanyagként alkalmazható például polietilén-glikol és polipropilén-glikol.

Szubkután vagy intravénás adagoláshoz a hatóanyagot oldat, szuszpenzió vagy emulzió formájában alkalmazzuk, melyek előállításához kívánt esetben a szokásos segédanyagokat, így oldásközvetítőt, emulgeátort és más adalékanyagot alkalmazzuk. Az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmaz-



ható sói ezenkívül liofilizálhatók, és a kapott liofilizátum például injekciós célra vagy infúziós célra alkalmas készítménnyé alakítható. Oldószerként alkalmazható például víz, fiziológiás konyhasóoldat vagy alkohol, így etanol, propanol vagy glicerin, valamint cukoroldat, így glükóz vagy mannitoldat és ezek elegye.

Aeroszol és spray formájában adagolhatók például az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói, oldatai, szuszpenziói vagy emulziói, melyek előállításához gyógyszerészeti higítóanyagot, így etanolt, vizet vagy ezek elegyét alkalmazzuk. A készítmény szükség esetén tartalmazhat más gyógyszerészeti segédanyagot, így tenzidet, emulgeátort, stabilizátort vagy hajtógázt. Az ilyen készítményben a hatóanyag mennyisége általában 0,1-10 tömeg%, előnyösen 0,3-3 tömeg%.

Az (I) általános képletű vegyület, vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sója dózisa függ az egyedi esettől, és a szokásos módon meghatározható. Befolyásolja például az adagolás gyakorisága, az alkalmazott vegyület hatékonysága és hatásának időtartama, a kezelt betegség típusa és súlyossága, valamint a kezelt beteg neme, kora, testtömege és egyedi érzékenysége. Meghatározó továbbá, hogy akut kezelésről vagy megelőzésről van szó. Az (I) általános képletű vegyületek szokásos napi dózisa mintegy 75 kg testtömegű betegnél 0,001-100 mg/kg, előnyösen 0,01-20 mg/kg testtömeg. A dózis adagolható egy vagy több részletben, például kettő, három vagy négy részletben. Akut szívritmuszavar kezelése esetén, például intenzív állomáson, előnyös a parenterális adagolás, például injekció vagy infúzió, így tartós intravénás infúzió formájában.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna. A példákban alkalmazott rövidítések jelentése:

DMF = N,N-dimetilformamid

EA = etilacetát

Op. = olvadáspont (ellenkező értelmű megjelölés hiányában az olvadáspontot tisztítás nélkül a nyersterméken határozzuk meg, ezért a tiszta anyag olvadáspontja lényegesen nagyobb is lehet)

HOBT = 1-hidroxi-1H-benzotriazol

THF = tetrahidrofurán

TOTU = O-[(ciano-(etoxikarbonil)-metilén)-amino]-1,1,3,3-tetrametiluróniumtetrafluorborát

Általános előírás 3-klórszulfonilbenzoesavak ((VI) általános képlet) előállítására

0,2 mol szubsztituált benzoesav 135 ml klórszulfonsavban felvett elegyét 4 órán keresztül 120 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehülés után 800 g jégre öntjük, egy órán keresztül kevertetjük, és a csapadékot szűrjük.

Ezzel az eljárással állíthatók elő például a következő (VI) általános képletű 3-klórszulfonilbenzoesav-származékok:

R(3)	R(4)	R(5)	R(6)	Kitermelés	Op. (°C)
H	Me	H	H	93 %	174
H	H	H	Cl	91 %	148
H	H	H	Me	95 %	151
H	F	H	H	81 %	140

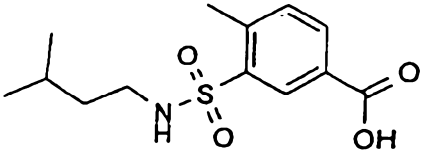
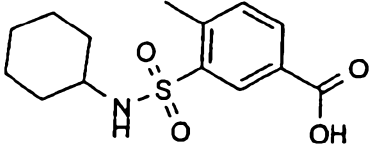
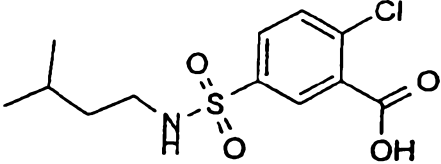
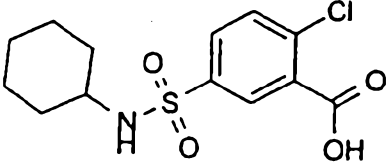
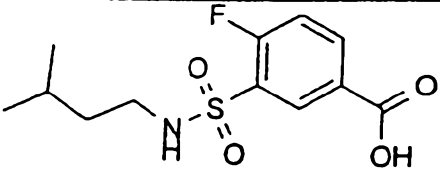
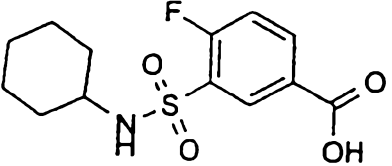
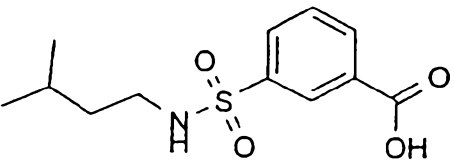
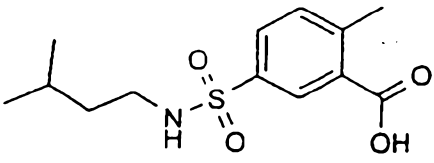
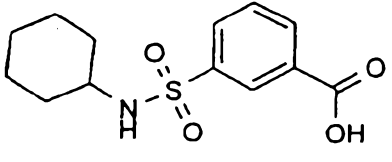


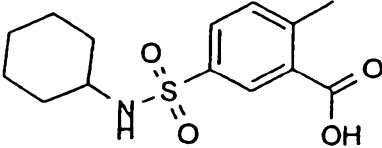
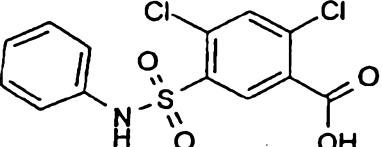
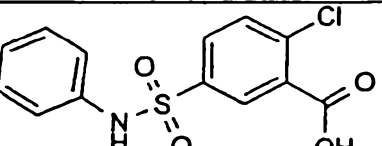
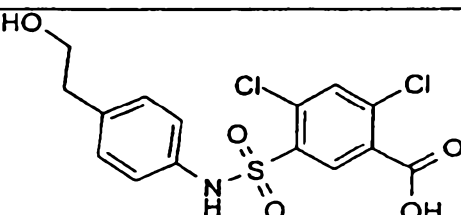
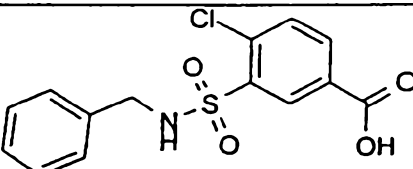
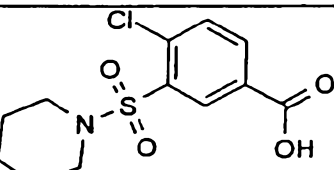
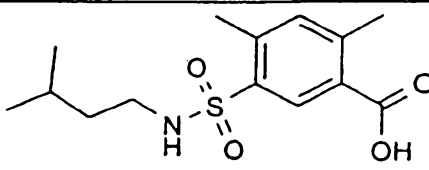
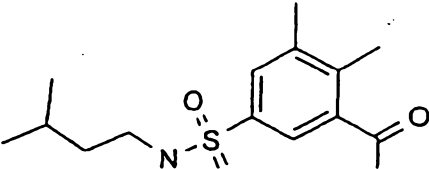
H	Cl	H	H	86 %	158
H	Cl	H	Cl	83 %	185
H	F	H	Cl	82 %	139
H	Cl	NO ₂	Cl	76 %	235
H	H	NO ₂	Cl	42 %	190
H	Cl	Cl	H	65 %	207
H	OMe	H	H	75 %	
H	H	H	OMe	80 %	145
H	iPr	H	H	83 %	192
H	H	Me	Me	82 %	170
H	Me	H	Me	88 %	190
H	Me	Me	H	81 %	

Általános előírás 3-klórszulfonilbenzoesavak ((VI) általános képletű vegyületek és aminok reagáltatására (IV) általános képletű szulfonamidok előállításához (A változat)

30 mmol megfelelő amin 20 ml dietiléterben (vagy metilénkloridban) felvett oldatához 10 mmol megfelelő 3-klórszulfonilbenzoesavat adagolunk, és egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 20 ml éterrel (vagy metilénkloriddal) és 20 ml vízzel hígítjuk, és a szerves fázist kétszer hígított sósavval, majd kétszer telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal extraháljuk. A nátriumhidrogénkarbonátos extraktumot megsavanyítjuk, és a kivált (IV) általános képletű terméket szűrjük vagy etilacetáttal extraháljuk.

Ezzel az eljárással állíthatók elő például a következő (IV) általános képletű szulfonamid-származékok:

Képlet	Op. [°C]	Kitermelés
	154	80%
	179	62%
	162	68%
	182	51%
	141	70%
	170	43%
	197	65%
	192	65%
	204	43%

	220	51%
	218	29 % /oldószer ace- ton/
	194	81 % /oldószer ace- ton/
	183	14 % /oldószer THF/
	201	
	209	36%
		76%
		87%



Általános előírás (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek előállítására (VI) általános képletű 3-klórszulfonilbenzoesavból (B változat)

3 mmol HNR(1)R(2) általános képletű amin 20-50 ml dietiléterben felvett oldatához 1 mmol 3-klórszulfonilbenzoesav ((VI) általános képlet) éteres oldatát adagoljuk, 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 2 mol/l sósavval pH = 1 értékre állítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 ml tionilkloriddal 40 percen keresztül refluxáljuk, majd a felesleges tionilkloridot vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot toluollal többször bepároljuk. Az így kapott terméket éterben vagy diklórmétánban felvesszük, 1 mmol aminoindán-származék ((II) vagy (III) általános képlet) és 1 mmol Hünig-bázis éterben felvett oldatához adagoljuk, és 20 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 2 mol/l sósavval pH = 1 értékre állítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket flash kromatográfiásan tisztítjuk.

Általános előírás (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek előállítására (IV) általános képletű szulfonamid-származékból (C változat)

1 mmol (IV) általános képletű vegyület 5 ml tionilkloridban felvett elegyét 40 percen keresztül refluxáljuk, majd a felesleges tionilkloridot vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot toluollal többször bepároljuk. A kapott terméket éterben vagy diklórmétánban felvesszük, 10 mmol aminoindán éteres oldatához adagoljuk, és teljes átalakulásig szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután a



reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot preparatív HPLC eljárással tisztítjuk.

Általános előírás (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek előállítására (IV) általános képletű szulfonamidból (D változat):

1 mmol (IV) általános képletű vegyület THF oldószerben felvett oldatához 1,15-1,40 mmol karbonildiimidazolt adunk, és 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 1,1-1,5 mmol (Va) vagy (Vb) általános képletű 1- vagy 2-aminoindán-származékot adunk hozzá, és egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Végül a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etilacetátban felvesszük, híg sósavval és nátriumhidrogénkarbonát oldattal mossuk, a szerves fázist vákuumban bepároljuk, a maradékot izopropanolban oldjuk, és a terméket víz hozzáadásával kicsapjuk. Szűrés és szárítás után az (I) általános képletű vegyületet legalább 90 % tisztasággal kapjuk. (A legfeljebb 10 % szennyezés megfelelő biszindanilkarbamid-származék.)

Általános előírás (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek előállítására (IV) általános képletű szulfonamidból (E változat):

1 mmol (IV) általános képletű vegyületet 1 mmol TOTU és 1 mmol Hünig-bázis jelenlétében 1 mmol (Va) vagy (Vb) általános képletű 1- vagy 2-aminoindán-származékkal reagáltatunk DMF oldószerben. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsék-

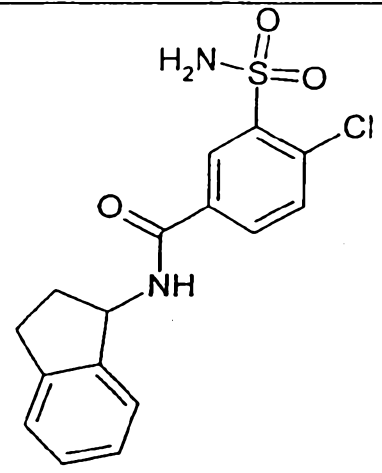
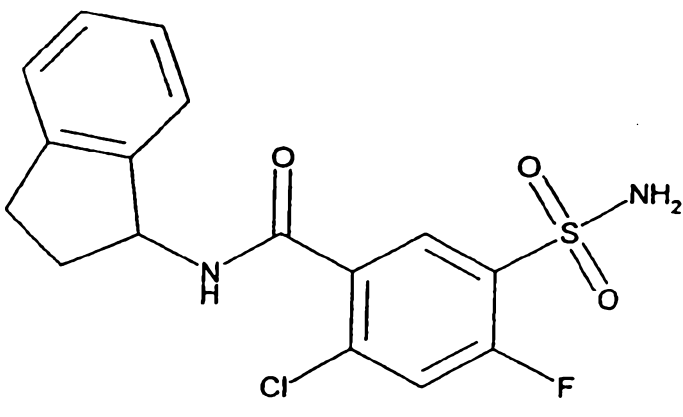
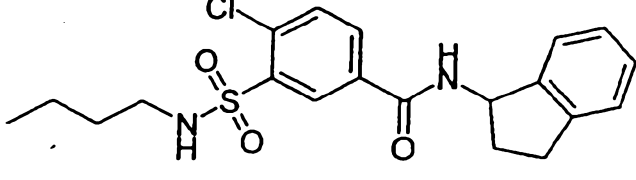
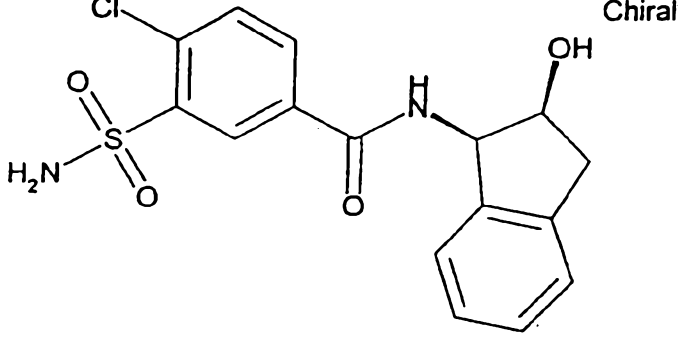


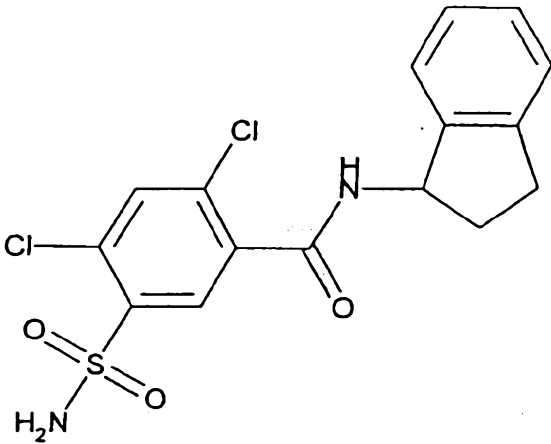
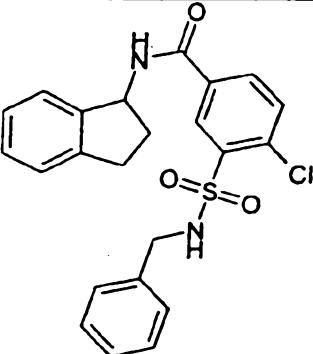
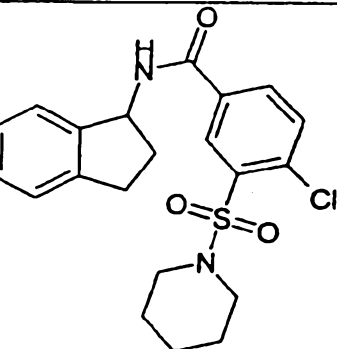
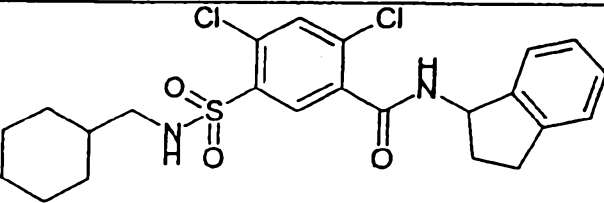
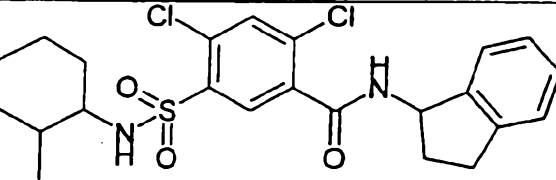
leten kevertetjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket RP 18 Kiesel-gélen kromatográfiásan tisztítjuk.

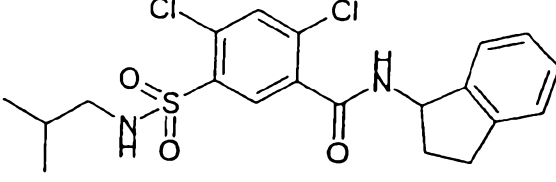
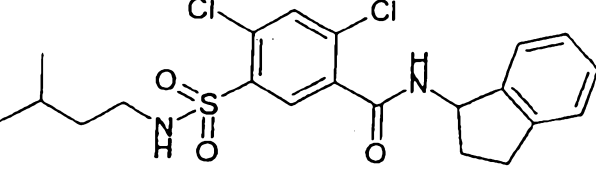
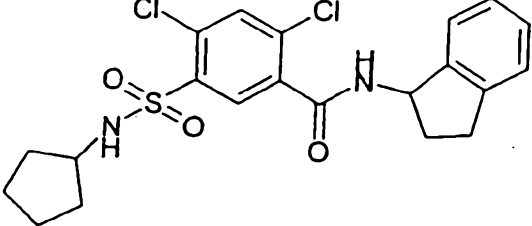
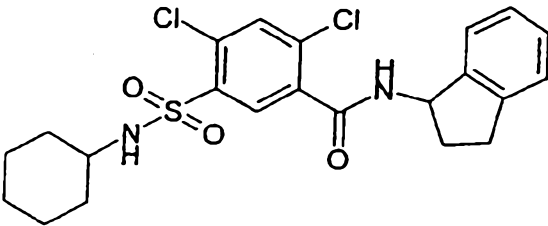
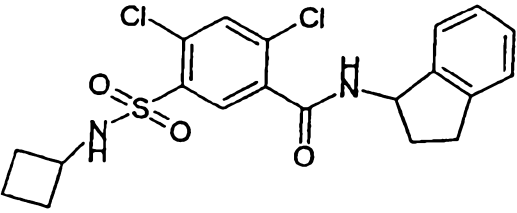
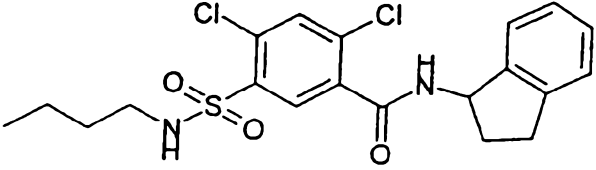
Általános előírás (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek előállítására (IV) általános képletű szulfonamidból (F változat):

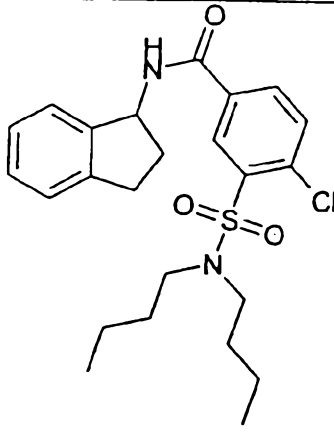
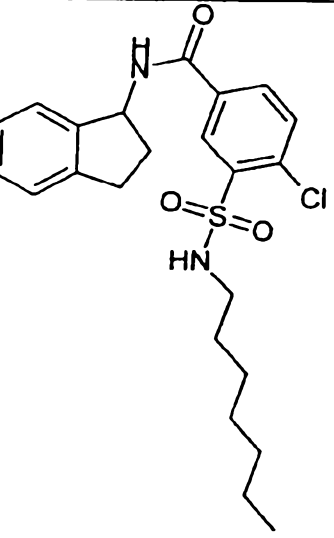
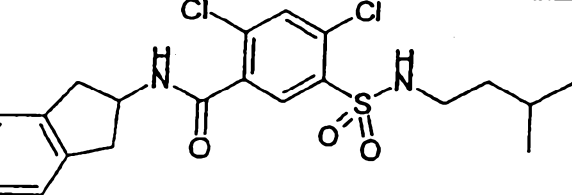
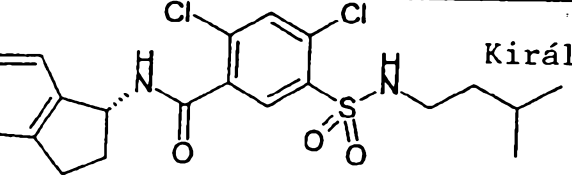
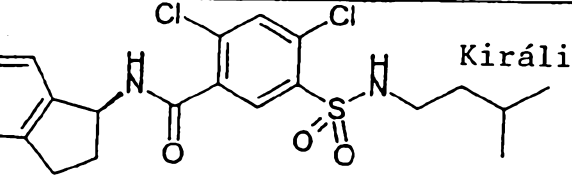
1,4 mmol (IV) általános képletű vegyület, 0,21 g (1,55 mmol) HOBT és 0,19 g (1,55 mmol) diizopropilkarbodiimid 15 ml THF oldószerben felvett oldatához 0 °C hőmérsékleten 1,55 mmol (Va) vagy (Vb) általános képletű 1- vagy 2-aminoindán-származékot adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A kivált csapadékot szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot etilacetátban felvesszük, és nátriumhidrogénkarbonát oldattal extraháljuk.

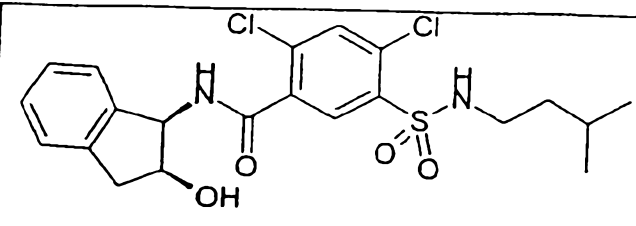
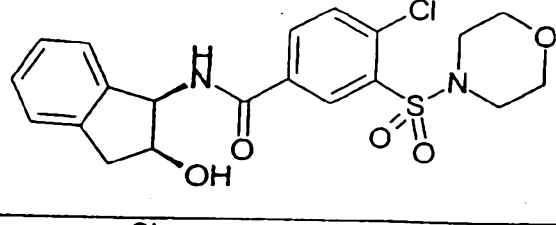
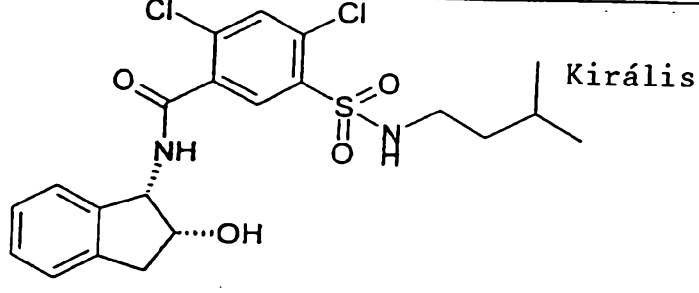
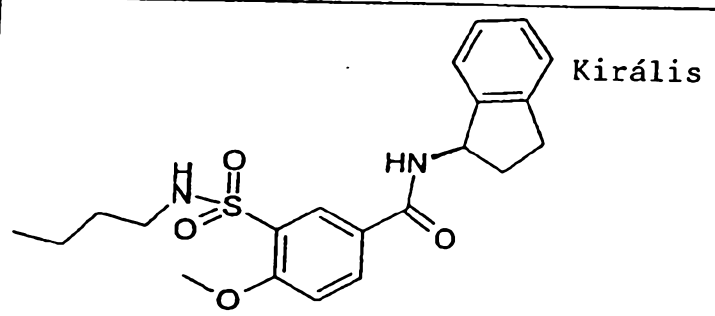
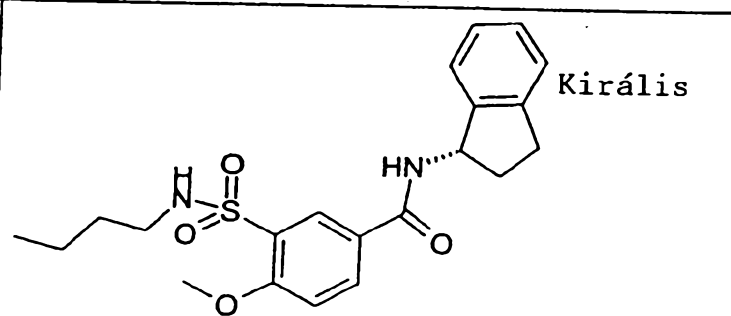
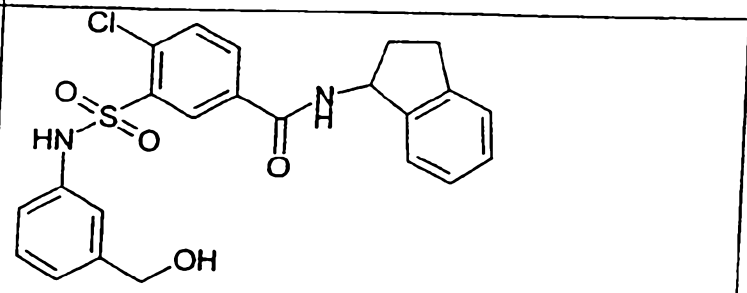
Az általános előírások (B, C, D, E vagy F változat) szerint állíthatók elő például a következő táblázatban megadott (I) általános képletű vegyületek. Azok a vegyületek, melyeknél nem szerepeltünk olvadáspontot, olaj vagy amorf üveges termék formájában izolálhatók. Azokat a vegyületeket, melyeknél nincs utalás az alkalmazott változatra, az ismertetett módszerekkel analóg módon állítjuk elő, de kisebb változtatásokkal, például más oldószer vagy más kapcsoló reagens alkalmazásával. Egyik esetben sem kötelező meghatározott módszer alkalmazása, hanem bármely változat használható.

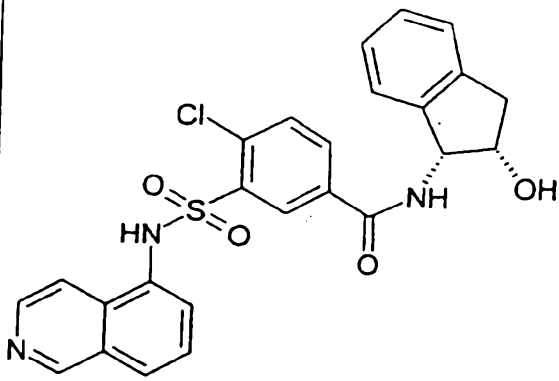
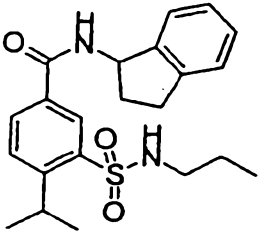
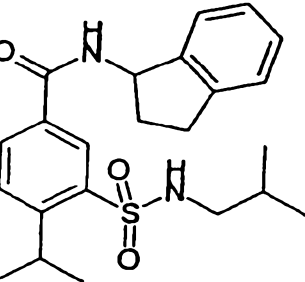
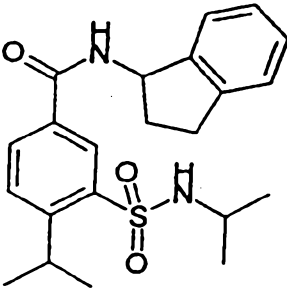
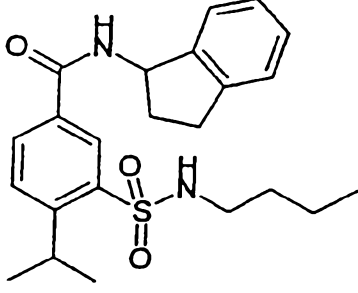
Pél- da	Szerkezet	Op. [°C]	Válto- zat	Ki- terme- lés
1		210		
2		217		
3		139		
4		239		

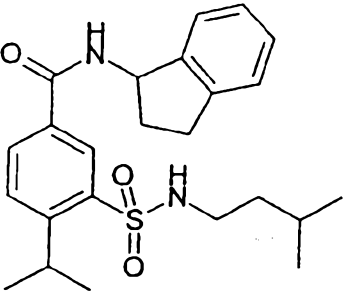
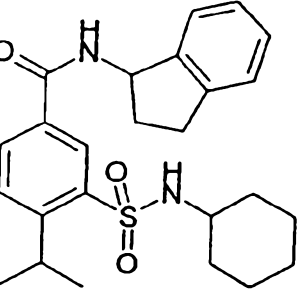
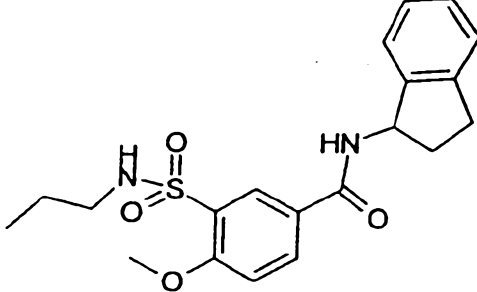
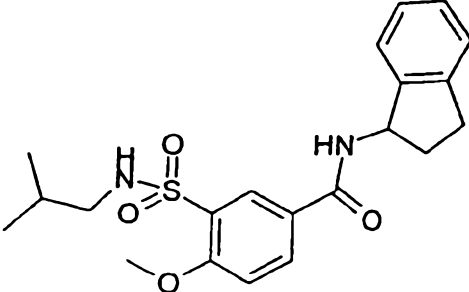
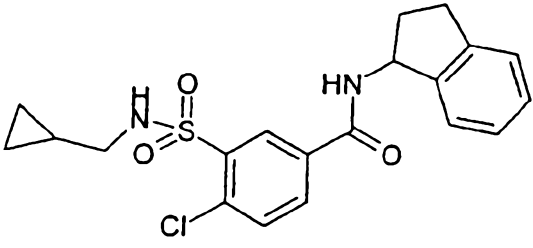
5		248		
6		177		45%
7				
8			B	
9			B	

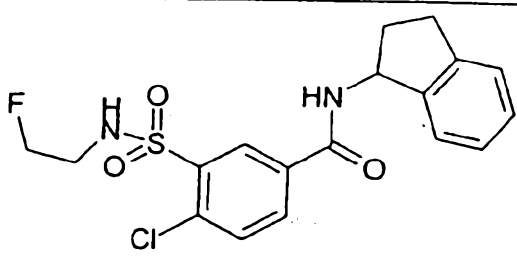
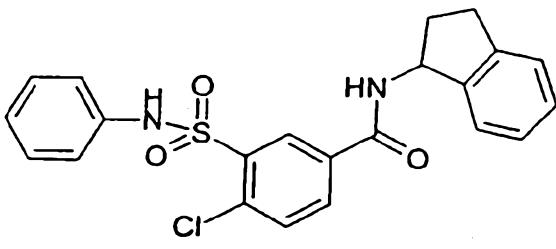
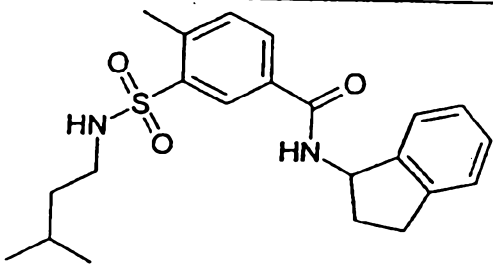
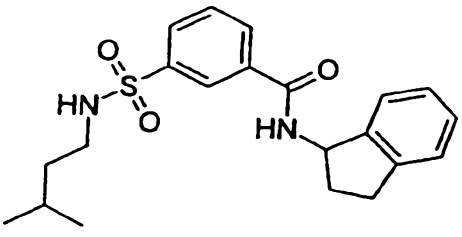
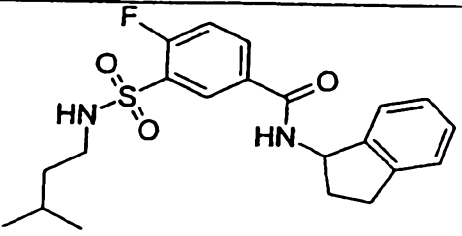
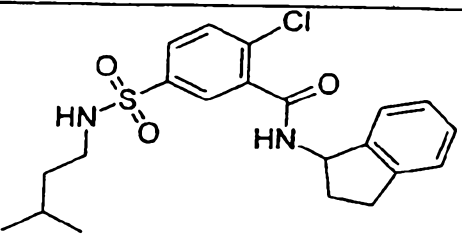
10			B	
11			B	
12		82	C	54%
13		71	B	66%
14		86	C	14%
15		71	C	74%

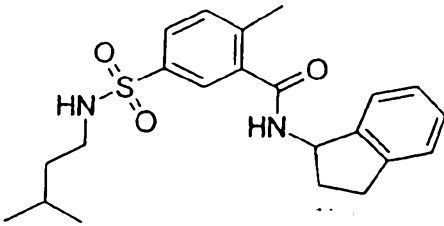
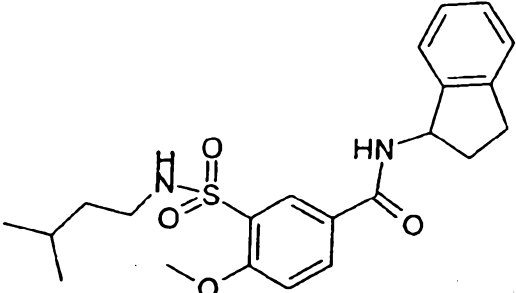
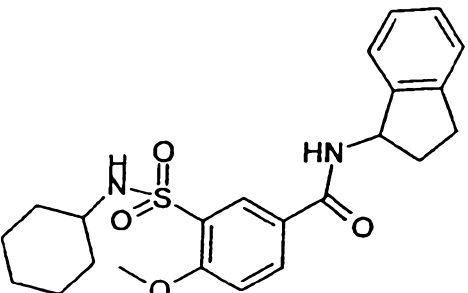
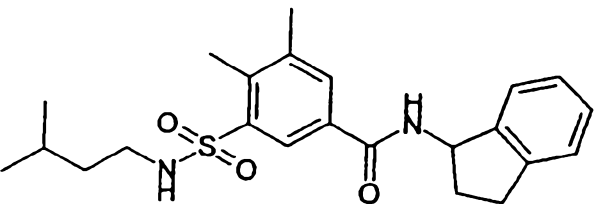
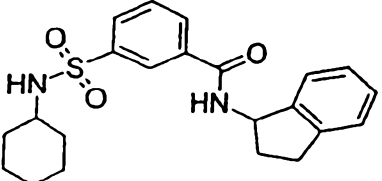
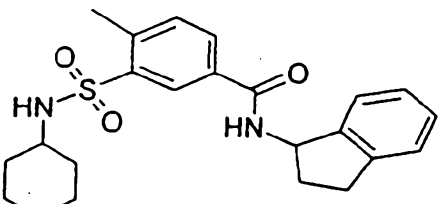
16					
17					
18					
19	 Királis				
20	 Királis				

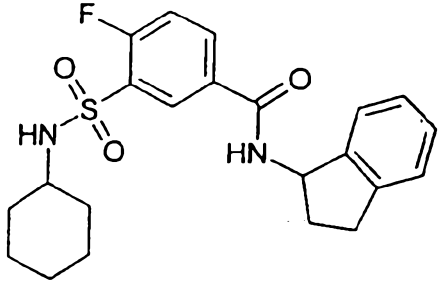
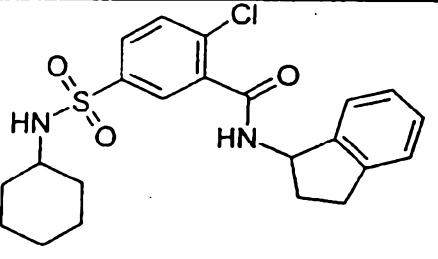
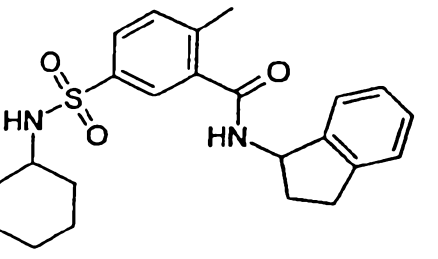
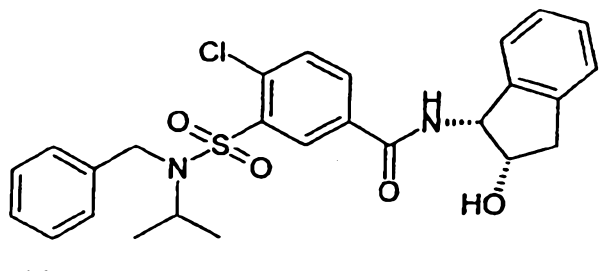
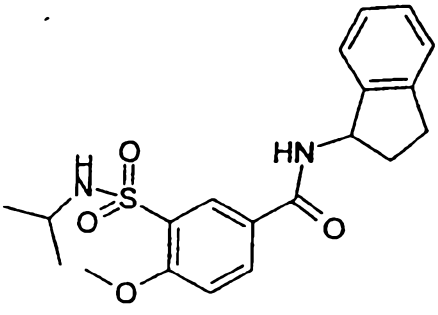
21				
22				
23				
24		173	D	99%
25		174	D	99%
26		89	E	38%

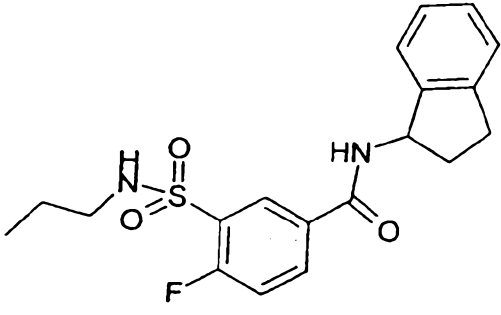
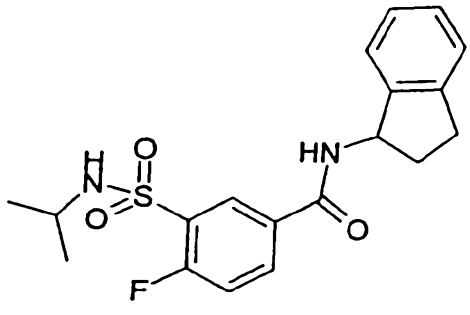
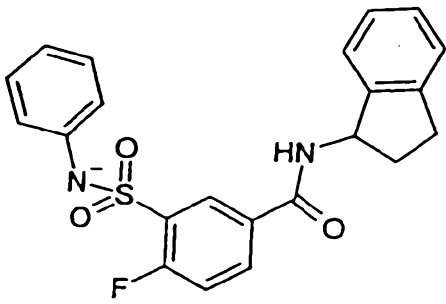
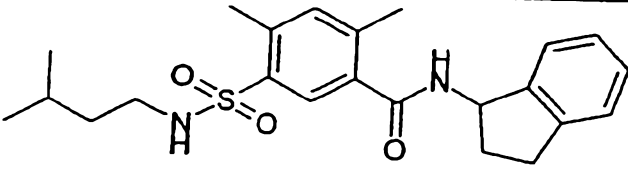
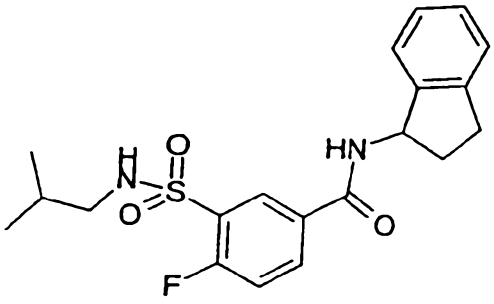
27			E	28%
28			D	99%
29			D	99%
30			D	99%
31			D	99%

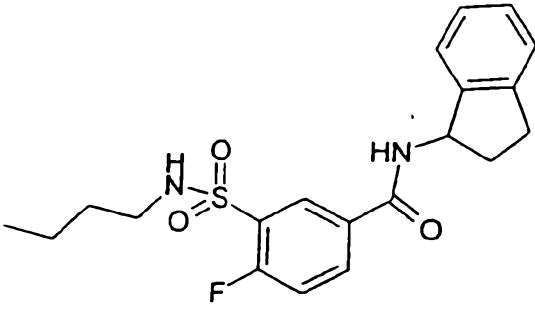
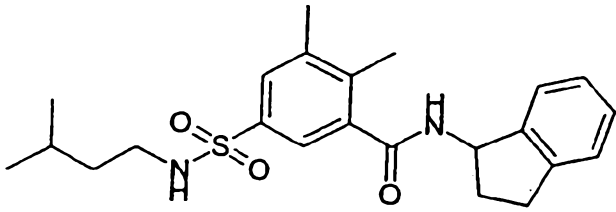
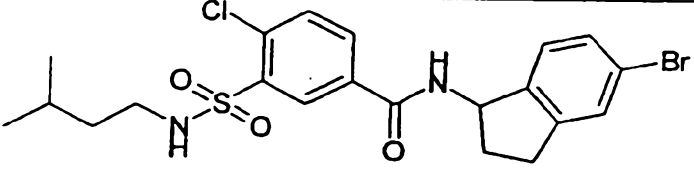
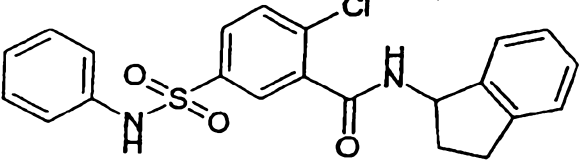
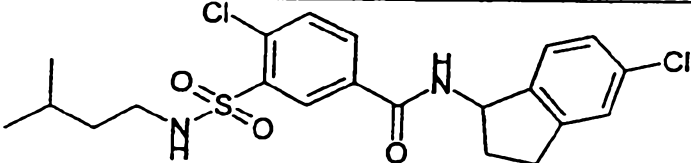
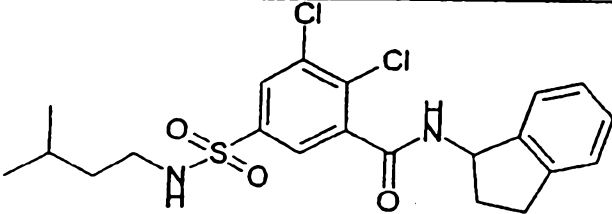
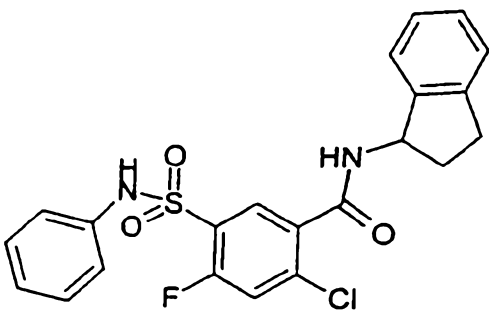
32			D	99%
33			D	99%
34		168	D	99%
35		186	D	99%
36				

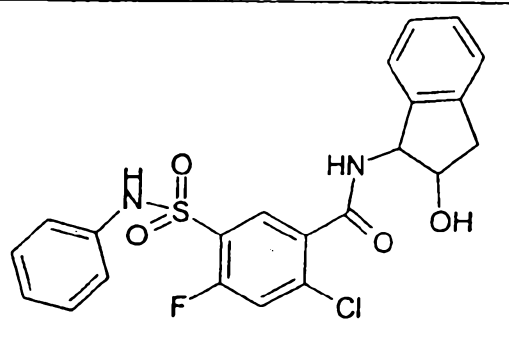
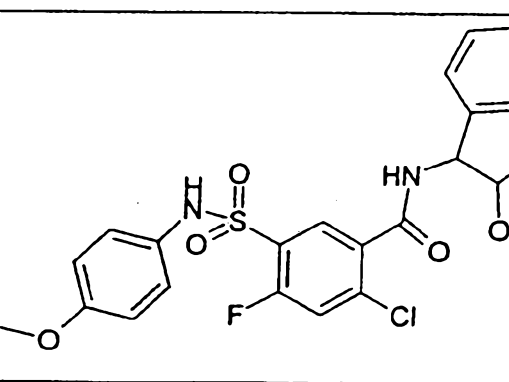
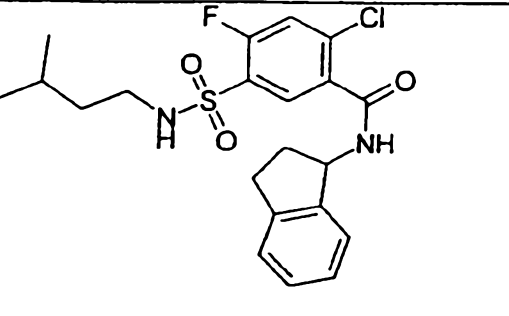
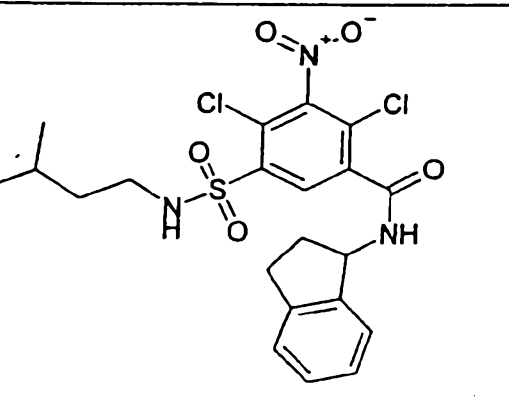
37				
38				
39		139	D	84%
40		136	D	75%
41		145	D	80%
42		110	D	79%

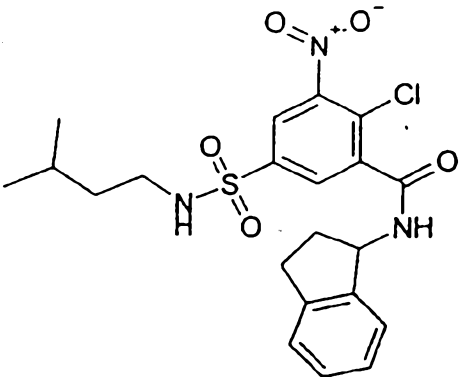
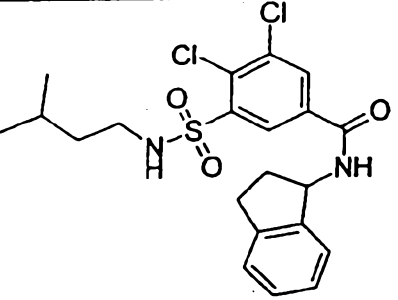
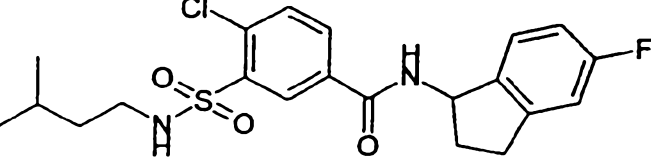
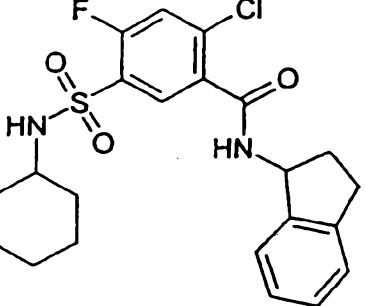
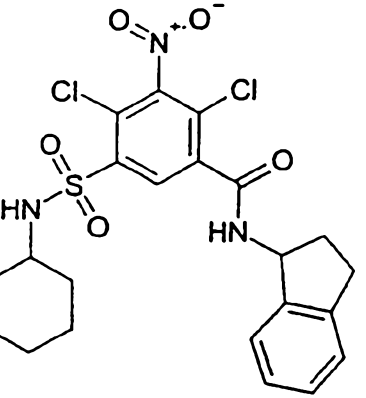
43		114	D	70%
44		70-80	D	72%
45		193-197	D	99%
46		196	E	34%
47		154	D	26%
48		185	D	45%

49		176	D	75%
50		üve- ges	D	51%
51		üve- ges	D	89%
52		141	E	44%
53		183	D	85%

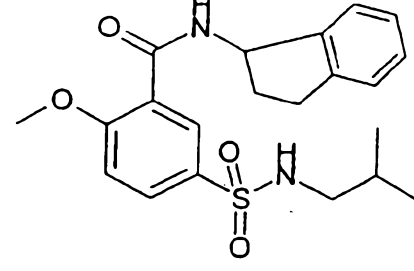
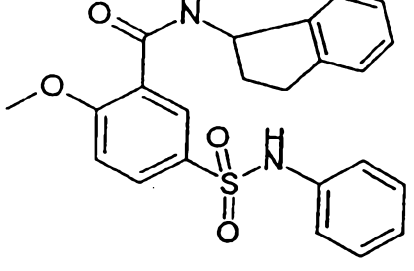
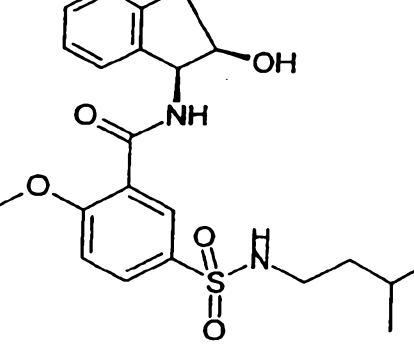
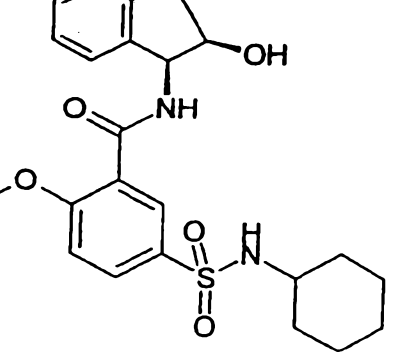
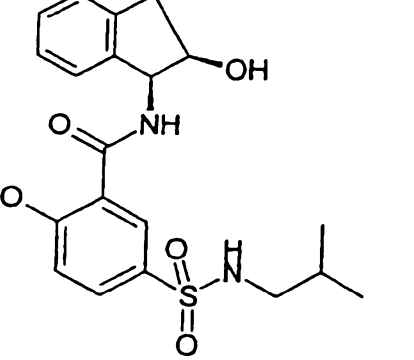
54			D	90%
55			D	98%
56	Na^+ 	225- 229	D	99%
57			E	61%
58			D	62%

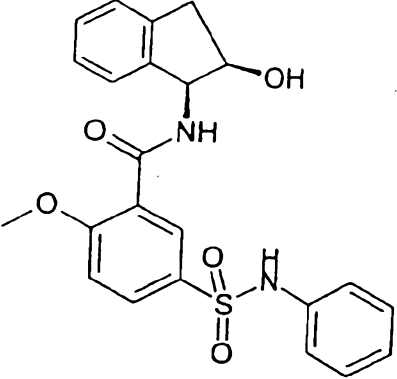
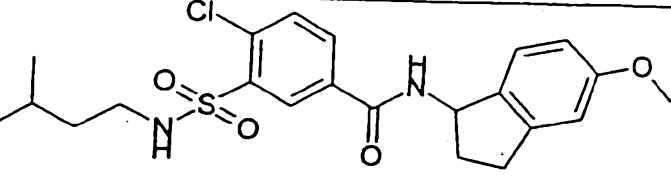
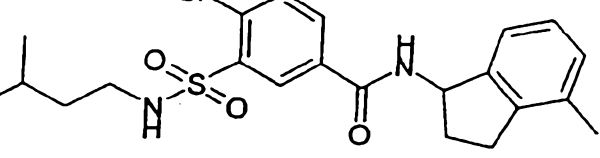
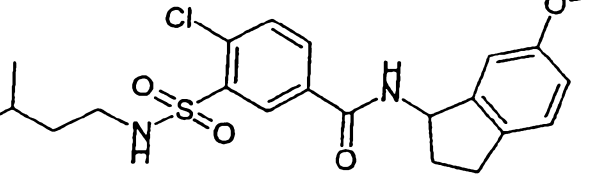
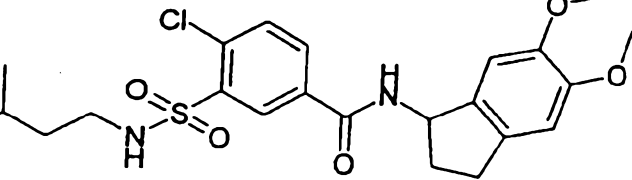
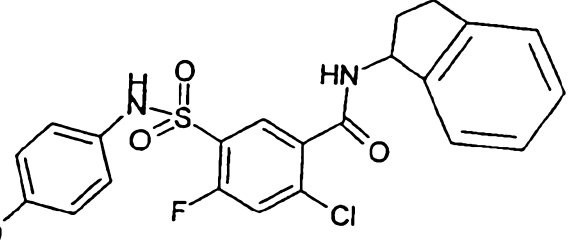
59		133	D	90%
60		144	E	79%
61		108	E	49%
62		140	F	54%
63		69	E	24%
64			E	
65			D	

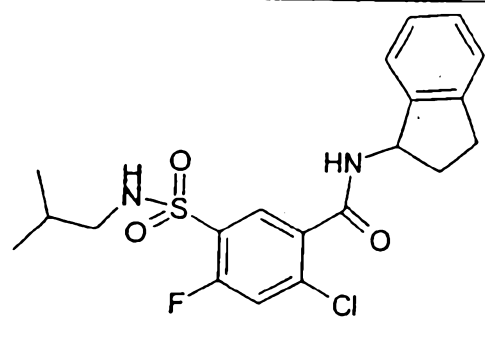
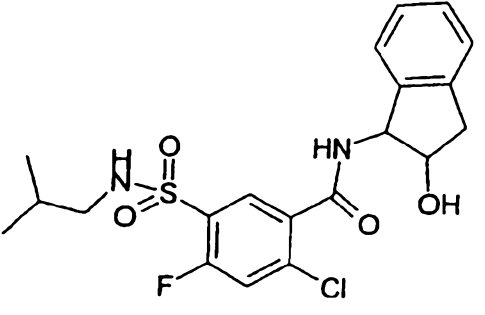
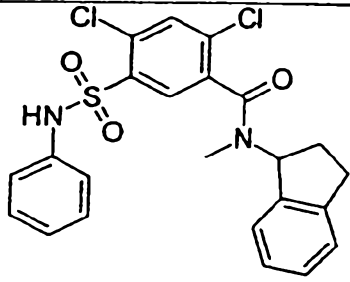
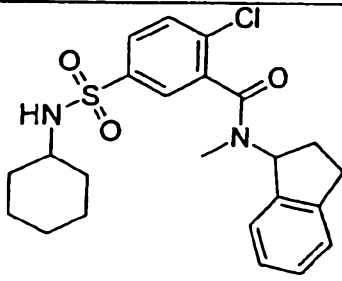
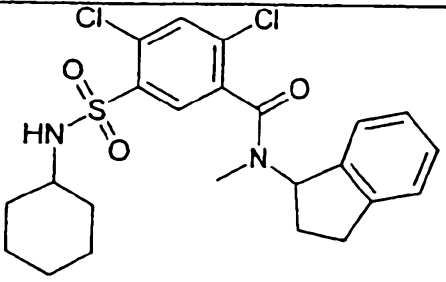
66			D	
67			D	
68		145	F	88
69		165	F	84

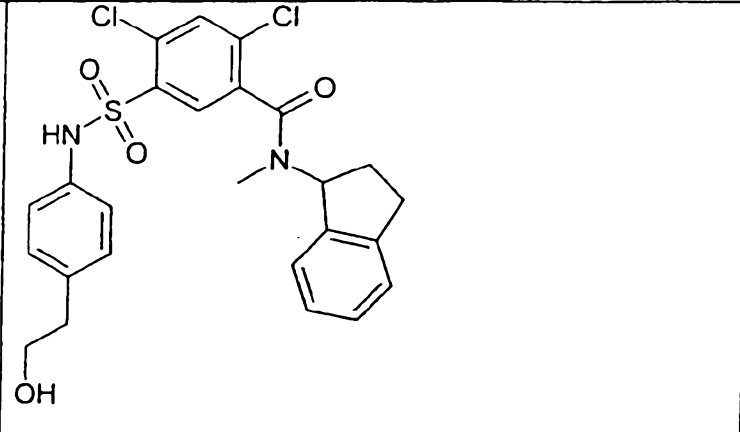
70		168	F	86
71		127	F	81
72			E	
73		164	F	63
74		201	F	28

75			F	63
76	Chiral 		F	42
77	Chiral 		F	25
78			D	
79			D	

80	 <chem>CC(C)Nc1ccc(OC)c(OC)c1C(=O)Nc2c3ccccc3n2C</chem>		D	
81	 <chem>c1ccc(cc1)Nc2ccc(OC)c(OC)c2C(=O)Nc3c4ccccc4n3</chem>		D	
82	 <chem>CC(C)CCNc1ccc(OC)c(OC)c1C(=O)Nc2c3ccccc3n2C</chem>		D	
83	 <chem>C1CCCCC1Nc2ccc(OC)c(OC)c2C(=O)Nc3c4ccccc4n3</chem>		D	
84	 <chem>CC(C)Nc1ccc(OC)c(OC)c1C(=O)Nc2c3ccccc3n2C</chem>		D	

85			D	
86			E	
87			E	
88			E	
89			E	
90		155	D	

91		153	D	
92		182	D	
93		114	F	37
94			F	50
95		183	F	37%

96			F	6%
----	--	--	---	----

97. példa**(97) képletű vegyület előállítása**

100 mg 4-fluor-N-indán-1-il-3-(3-metilbutilszulfamoil)-benzamid (41. példa), 26 mg fenol és 100 mg káliumkarbonát 4 ml N,N-dimetilacetamidban felvett oldatát 6 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután vízzel hígítjuk, és a kivált terméket szűrjük. Így 82 mg 4-fenoxi-N-indán-1-il-3-(3-metilbutilszulfamoil)-benzamidot kapunk.

Op.: 73 °C.

98. példa**(98) képletű vegyület előállítása**

100 mg 4-fluor-N-indán-1-il-3-(3-metilbutilszulfamoil)-benzamid (41. példa), 29 mg benzilamin és 100 mg káliumkarbonát 4 ml N,N-dimetilacetamidban felvett oldatát 6 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután vízzel hígítjuk, etilacetáttal extraháljuk, és kromatográfiásan tisztítjuk. Így 33 mg 4-benzilamino-N-indán-1-il-3-(3-metilbutilszulfamoil)-benzamidot kapunk.

99. példa**(99) képletű vegyület előállítása**

100 mg 2-klór-N-indán-1-il-5-(3-metilbutilszulfamoil)-benzamidból (42. példa) a 97. példával analóg módon 75 mg 2-fenoxi-N-indán-1-il-5-(3-metilbutilszulfamoil)-benzamidot kapunk.

Farmakológiai vizsgálatok

Humán Kv1.5-csatornát *Xenopus* oocitában exprimálunk. Ehhez először *Xenopus laevis*-ből oocitát izolálunk, és a folli-

kulust elávolítjuk. Ezután ebbe az oocitába in vitro szintetizált Kv1.5-kódoló RNS-t fecskendezünk be. A Kv1.5-protein expresszálását az oocitában 1-7 nap elteltével két-mikroelektrodás feszültségcsipesz módszerrel a Kv1.5-áram mérésével határozzuk meg. Ehhez a Kv1.5-csatornát általában 500 ms időtartamig 0 mV és 40 mV közötti feszültségugrásokkal aktiváljuk. A fürdőt az alábbi összetételű oldattal öblítjük át: 96 mmol/l NaCl, 2 mmol/l KCl, 1,8 mmol/l CaCl₂, 1 mmol/l MgCl₂, 5 mmol/l HEPES (NaOH oldattal pH = 7,4 értékre állítva). A vizsgálatot szobahőmérsékleten végezzük. Az adatok méréséhez és analizálásához Geneclamp erősítőt (Axon Instruments, Foster City, USA), MacLab D/A átalakítót és software-t (ADInstruments, Castle Hill, Ausztrália) használunk. A vizsgálandó hatóanyagokat különböző koncentrációban adagoljuk a fürdőoldathoz. A mért adatból számoljuk a Kv1.5-kontrolláram százalékos gátlását a hatóanyag nélküli méréshez viszonyítva. Az adatokat Hill-egyenlettel extrapoláljuk, és meghatározzuk az 50 %-os gátláshoz szükséges IC₅₀ értéket.

A mérési eredményeket az alábbi táblázatban foglaljuk össze:

Hatóanyag	IC ₅₀ (μmol/l)
1. példa	>> 10
3. példa	7,7
10. példa	4,8
11. példa	2,8
13. példa	3,9
14. példa	4,2
19. példa	≈3
20. példa	≈3
43. példa	5,3
51. példa	7,1
57. példa	8,8
60. példa	6,9
62. példa	6,3
73. példa	6,2
88. példa	8,7
89. példa	5,6
90. példa	2,8
94. példa	2,2

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben

R(8) jelentése (II) általános képletű 1-indanilcsoport vagy (III) általános képletű 2-indanilcsoport,

R(1) és R(2) jelentése egymástól függetlenül R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol a C_rH_{2r} részben egy CH₂ csoport helyett -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(21)- vagy -CONR(21)- képletű csoport állhat, ahol

R(21) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(20) jelentése H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, hidroximetilcsoport, hidroxietilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,



R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8,

vagy

R(1) és R(2) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, -OR(25) vagy -N(R26)R(27) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, -C_xH_{2x}CF_yH_{3-y} képletű fluorozott alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfa-

moilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(26) és R(27) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(26) és R(27) jelentése együtt négy vagy öt metilénecsoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(7) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(9) jelentése hidrogénatom, -OR(28) vagy -OCOR(28) általános képletű csoport, ahol

R(28) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(10) és R(11) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -N₃, -NO₂ vagy -Y-C_sH_{2s}-R(29) képletű csoport, fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport és nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom,

trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicsoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

Y jelentése -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(30)-, -CONR(30)- vagy -NR(30)CO-képletű csoport, amelyek a bal oldali atomon keresztül kapcsolódnak az alapvázhoz, ahol

R(30) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

s értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

R(29) jelentése hidrogénatom, metilcsoport, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33) vagy -CONR(32)R(33) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicsoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(31) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,



R(32) és R(33) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(32) és R(33) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R(1) és R(2) közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében

R(8) jelentése (II) általános képletű 1-indanilcsoport vagy (III) általános képletű 2-indanilcsoport,

R(1) jelentése hidrogénatom,

R(2) jelentése R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol a C_rH_{2r} részben egy CH₂ csoport helyett -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(21)- vagy -CONR(21)- képletű csoport állhat, ahol

R(21) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(20) jelentése CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8



vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, hidroximetilcsoport, hidroxietilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8,

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, -OR(25) vagy -N(R(26))R(27) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, -C_xH_{2x}CF_yH_{3-y} képletű fluorozott alkilcsoport



vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(26) és R(27) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(26) és R(27) jelentése együtt négy vagy öt metiléncsoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

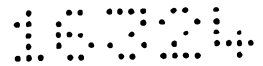
R(7) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(9) jelentése hidrogénatom, -OR(28) vagy -OCOR(28) általános képletű csoport, ahol

R(28) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(10) és R(11) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -N₃, -NO₂ vagy -Y-C_sH_{2s}-R(29) képletű csoport, fenilcsoport, tie-



nilcsoport, furilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport és nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

Y jelentése -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(30)-, -CONR(30)- vagy -NR(30)CO-képletű csoport, amelyek a bal oldali atomon keresztül kapcsolódnak az alapvázhoz, ahol

R(30) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

s értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

R(29) jelentése hidrogénatom, metilcsoport, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33) vagy -CONR(32)R(33) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metil-



csoport, etilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(31) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(32) és R(33) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(32) és R(33) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében R(8) jelentése (II) általános képletű 1-indanilcsoport vagyis (Ia) általános képletű vegyületek, a képletben

R(1) jelentése hidrogénatom,

R(2) jelentése R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol a C_rH_{2r} részben egy CH₂ csoport helyett -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR(21)- vagy -CONR(21)- képletű csoport állhat, ahol

R(21) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(20) jelentése CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -NR(22)R(23), -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános



képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, hidroximetilcsoport, hidroxietilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport vagy -OR(25) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, -C_xH_{2x}CF_yH_{3-y} képletű fluorozott alkilcsoport



vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(7) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(9) jelentése hidrogénatom, -OR(28) vagy -OCOR(28) általános képletű csoport, ahol

R(28) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(10) és R(11) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -CN, -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -NO₂ vagy -Y-C_sH_{2s}-R(29) képletű csoport, fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport és nitrogéntartalmú heterociklusos csoport adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a



szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

Y jelentése -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(30)-, -CONR(30)- vagy -NR(30)CO-képletű csoport, amelyek a bal oldali atomon keresztül kapcsolódnak az alapvázhoz, ahol

R(30) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

s értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

R(29) jelentése hidrogénatom, metilcsoport, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33) vagy -CONR(32)R(33) általános képletű csoport, fenilcsoport vagy 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 vagy 9 szénatomos nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport és a nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,



R(31) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(32) és R(33) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(32) és R(33) jelentése együtt négy vagy öt metilencsoportból álló lánc, ahol egy CH_2 csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (Ia) általános képletű vegyületek, melyek képletében

R(1) jelentése hidrogénatom,

R(2) jelentése R(20)-C_rH_{2r} általános képletű csoport, ahol

R(20) jelentése CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, -CONR(22)R(23), -OR(24) vagy -COOR(24) általános képletű csoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, hidroximetilcsoport, hidroxietilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoidcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

R(22) és R(23) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(22) és R(23) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH₂ csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(metil)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

R(24) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

r értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, nitrocsoport vagy -OR(25) általános képletű csoport, ahol

R(25) jelentése hidrogénatom, 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, -C_xH_{2x}CF_yH_{3-y} képletű fluorozott alkilcsoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxics csoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,

x értéke 0, 1, 2 vagy 3

y értéke 1, 2 vagy 3,

R(7) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,



R(9) jelentése hidrogénatom vagy -OR(28) általános képletű csoport, ahol

R(28) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(10) és R(11) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport,

R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkilcsoport, 3, 4, 5, 6, 7 vagy 8 szénatomos cikloalkilcsoport, cianocsoport, trifluormetilcsoport, ahol

Y jelentése -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂NR(30)-, -CONR(30)- vagy -NR(30)CO-képletű csoport, amelyek a bal oldali atomon keresztül kapcsolódnak az alapvázhoz, ahol

R(30) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

s értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

R(29) jelentése hidrogénatom, metilcsoport, trifluormetilcsoport, -OR(31), -COOR(31), -NR(32)R(33) vagy -CONR(32)R(33) általános képletű csoport vagy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehet, ahol a szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, trifluormetilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, metilcsoport, etilcsoport, metoxicssoport, dimetilaminocsoport, szulfamoilcsoport, metilszulfonilcsoport vagy metilszulfonilaminocsoport,



R(31) jelentése hidrogénatom vagy 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport,

R(32) és R(33) jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R(32) és R(33) jelentése együtt négy vagy öt metilén-csoportból álló lánc, ahol egy CH_2 csoport helyett -O-, -S-, -NH-, -N(CH₃)- vagy -N(benzil)- képletű csoport állhat,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.

6. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, előállítására, **azzal jellemezve, hogy** egy (IV) általános képletű karbonsavat, a képletben R(1), R(2), R(3), R(4), R(5) és R(6) jelentése az 1-5. igénypontban megadott,

amidálási reakcióban egy (Va) vagy (Vb) általános képletű aminnal reagáltatunk, a képletben

R(7), R(9), R(10), R(11), R(12), R(13), R(14) és R(15) jelentése az 1-5. igénypontban megadott.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói gyógyszerként történő alkalmazásra.

8. Gyógyszerkészítmény, amely hatékony mennyiségben legalább egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját



tartalmazza gyógyszerészeti hordozóanyag és segédanyag és adott esetben egy vagy több további gyógyszer hatóanyag mellett.

9. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazása a K^+ -csatornák által közvetített betegségek kezelésére és megelőzésére alkalmas K^+ -csatorna blokkoló hatással rendelkező gyógyszerkészítmény előállítására.

10. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazása az akciós potenciál meghosszabbodásából következő szívritmuszavarok kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

11. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazása újból jelentkező arrhythmia kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

12. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazása szupraventrikuláris arrhythmia kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

13. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói

alkalmazása pitvarfibrilláció vagy pitvarremegés kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

14. Gyógyszerkészítmény, amely hatékony mennyiségben legalább egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját és egy bétablokkoló hatóanyagot tartalmaz gyógyszerészeti hatóanyag és segédanyag mellett.

15. Gyógyszerkészítmény, amely hatékony mennyiségben 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját és egy IKs-csatorna blokkoló hatóanyagot tartalmaz gyógyszerészeti hatóanyag és segédanyag mellett.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.

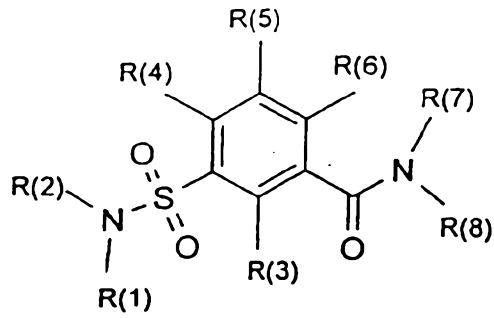
Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

2. Dap. Kéty

2002 JÚN 25.

P0201711



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

