

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

FAGGYÚTERMELÉS GÁTLÁSÁVAL ALKALMAZHATÓ

**VIASZÉSZTER ÉS KOLESZTERIN-ÉSZTER SZINTÉZIS GÁTLÓ
KETTŐS INHIBITOROK A FAGGYÚTERMELŐDÉS GÁTLÁSÁRA
ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK**

A jelen találmány egy, a faggyútermelődés gátlására és a faggyúmirigy működési rendellenesség kezelésre vonatkozó eljárásra vonatkozik, amely eljárás során beadjuk az ^{(1) a Hatalmos képviselő} ~~arra részre~~ ~~roló betegnek~~ az emlős ACAT enzim acil-koenzim A: koleszteril aciltranszferáz és az emlős AFAT enzim acil-koenzim A: zsíralkohol aciltranszferáz aktivitást egyaránt gátló vegyület hatékony mennyiségét, ~~azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropilfenil)acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.~~ A találmány szerinti eljárással a faggyúmirigy azon működési rendellenességeit kezelhetjük, amelyeket a faggyú túltermelés okoz vagy eredményez, ilyen például a zsíros bőr, az akne, a szeporrea, a száj körüli dermatitisz, a rozácea és a kortikoszteroid által indukált akneiform lézió.

Az (1) általános képletben

R jelentése izotogén atom, ciklohexopent vagy benzilcsoport

PK



A2

75.126/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

FAGGYÚTERMELÉS GÁTLÁSÁVAL ALKALMAZHATÓ

VIASZ-ÉSZTER ÉS KOLESZTERIN-ÉSZTER SZINTÉZIS GÁTLÓ

KETTŐS INHIBITOROK A FAGGYÚTERMELŐDÉS GÁTLÁSÁRA ÉS

EZEKET TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK

A találmány tárgya

A találmány egy vegyület alkalmazására szolgáló eljárásra vonatkozik, ami gátolja a viasz-észter és kívánt esetben a koleszterin-észter szintézist, hogy így gátoljuk egy alanyban a faggyúképződést, és ezáltal kezeljük a faggyú-túltermeléssel járó faggyúmirigy betegséget.

A technika állása

A bőr faggyúmirigyei holokrin mirigyek, amelyek a faggyú néven közismert lipid-keveréket választják ki. A „faggyú” kifejezés alatt a faggyúmirigyek váladékát értjük, többek között triglicerideket, szabad zsírsavakat, viasz-észtereket, squalánt, koleszterint és koleszterin-észtereket. A faggyúmirigyek túlműködése a bőr olajos kinézetét eredményezheti, és elősegítheti az akne vagy a bőr egyéb elváltozásainak, betegségeinek és állapotainak kifejlődését. Azoknak a faggyú-túltermelés kezelésére vagy megelőzésére szolgáló készítményeknek a hatása, amelyek kiszáritják a bőrt, mint például a szappanok, az alkohol tartalmú tonerek és az adsztringensek, gyakran nem tartós.

Az „akne” kifejezés a különféle eredetű dermatológiai betegségek gyűjtőneve. Az aknék közé tartozik például az acne chlorica, ciliaris, cystica, keratosa és vulgaris. Az acne vulgaris elsősorban az arcon és a törzsön jelenik meg, és hátrányosan befolyásolja a beteg küllemét. Az akne valószínűleg sokkal több

- pszichés problémát és lelki gyötrelmet jelent azoknak, akiknél jelentkezik, mint sok, fizikálisan jóval súlyosabb betegség.

Az akne gyűjtőfogalomba tartozó betegségek közös kóralapja a szőrtüszők comedója vagy „mitesszere”. Az állapot lehet enyhe és átmeneti, ami csupán néhány, enyhe nyomással könnyen kiüríthető mitesszer megjelenésével jár, és így nem jelentős, vagy lehet súlyos, tartós, és nagyon elcsúfíthatja a beteget a súlyosabb esetekben kialakuló cisztikus léziók révén, amelyek gyakran maradandó hegesedéssel gyógyulnak.

Az akne kialakulásakor a tüsző feltöltődik viszkózus, keratinózus anyaggal. Ennek a kemény anyagnak a beékelődése az ún. mitesszer vagy pattanás. A beékelődött kemény anyagban meginduló baktérium-szaporodás a tüsző megrepedését okozza, ami a betegség gyulladásos szakaszának kezdetét jelenti, és gennyhólyagok, papulák, ciszták és csomók képződéséhez vezet. Bár számos eljárás ismeretes ezeknek a bajoknak a kezelésére, egyik sem hatékony minden esetben, és a legtöbb kezelés káros mellékhatásokkal is jár.

Az akne egyik leggyakoribb kezelési módja a „hámlasztás”, azaz az enyhe esetekben egy adsztringens alkalmazásával a bőr legfelső rétegének leválasztása az elszarusodott dugók egy részének eltávolításával együtt. Súlyosabb esetekben, gennyhólyagok és ciszták esetén ezek bemetszése után a beltartalom kinyomásával a tüsző kitisztítható. Számos egyéb módszert is alkalmaznak, például védőoltást a krónikus fertőzés legyőzésének támogatására és a beteg ellenállásának fokozására a *Staphylococcus* törzsekkel szemben. Lehetőség a kortizon típusú szteroidok adása vagy a hormon terápia is, bár ez utóbbi csak nőbetegek esetén alkalmazható, rutinszerű, ösztrogének adagolásával járó kontraceptív kezeléssel. Azoknál a betegek-



nél, akiknél nagy kiterjedésű gennyhólyagos vagy cisztás aknék fejlődtek ki, hatékony lehet az antibiotikum terápia, tetraciklin, penicillin, eritromicin vagy egyéb antibakteriális szer adásával, és némely esetben az általános sebészeti bőrsimító eljárás alkalmazható. A hormonok és antibiotikumok szisztémás alkalmazásának van bizonyos terápiás előnye, de ez krónikus terápiaként elfogadhatatlan.

Az A vitamin nagy adagokban történő adását egyesek jónak tartják az akne kezelésére [Straumford, Northwest Med. (1943) 42:219-225], mások, azonban hatástalannak találták [Anderson et al., Brit. Med.J. (1963) 2:294-296].

Az általánosan alkalmazott külsőleges kezelések egyike sem különösebben hatékony az akne ellen. Az A vitamin-sav jó eredménnyel adható külsőlegesen azokban a hiperkeratózisos megbetegedésekben, amelyek az A vitamin nagy orális dózisára is jól reagálnak [lásd Stuttgen G., Dermatologica (1962) 124:65-80]. A cikk azonban nem tesz említést arról, hogy aknés betegeket is vizsgáltak volna.

Az akne izotretinoinnal és etretináttal történő kezelését is leközltek [Goldstein J.A. et al., J. Am. Acad. Dermatol. (1982) 6:760-765]. Az aknék kezelésére különböző lehetséges terápiás eljárásokat közölnek a szakirodalomban [Eds. Reichert and Shroot, „Evaluation of Potential Therapeutic Entities for the Treatment of Acne”, Pharmacology of Retinoids in the Skin. Pharmacol. Skin., Karger, Basel (1989) 3:104-122].

A 13-cisz-retinolsav hatását vizsgálták hörcsögben a Meibom-mirigyeken [Lambert R.W. et al., J. Invest. Derm. (1989) 93(2):321-325]. Leközltek a retinoidok hatását a psoriázisra is [EDS. Reichert and Shroot, „Systemic Retinoids in Psoriasis: Comparative Efficacy and Toxicity”, Pharmacology



of Retinoids in the Skin. Pharmacol. Skin., Karger, Basel (1989) 3:104-122].

Az US 3.729.568 számú szabadalmi bejelentés [Kligman, (1973. April 24.)] ismerteti az A vitamin-sav (retinolsav vagy tretinol) alkalmazását acne vulgaris kezelésére. A WO 93/06086 számú szabadalmi bejelentés [Pfizer Inc.] ismerteti az A vitamin-sav származékok alkalmazását bőrbetegségek, például akne kezelésére. Az US 4.703.110 számú szabadalmi bejelentés [Shudo, (1987. October 27.)] para-szubsztituált benzoesav származékok alkalmazását ismerteti bőrbetegségek, például acne cystica kezelésére. Az US 4.927.928 számú szabadalmi bejelentés [Shroot et al., (1990. May 22.)] a benzamid vegyületek alkalmazását ismerteti olyan bőrbetegségek kezelésére, amelyeknek gyulladásos és/vagy immunoallergiás összetevője is van, mint például az acne vulgaris, az öregkori akne és az orvosi vagy foglalkozási akne. Az US 6.235.016 számú szabadalmi bejelentés [Stewart, (2001. May 22.)] még a pulzáló lézer alkalmazását is ismerteti a faggyútermelődés sebességének csökkentésére.

Azok a vegyületek, amelyek gátolják az acetil-koenzim A: koleszteril-acetiltranszferáz működését, „ACAT gátlók” néven ismertek. A szisztémásan adott ACAT gátlók csökkentik a vér koleszterin szintjét. ACAT gátlókat és eljárást előállításukra számos US és külföldi szabadalom ismertet, például többek között az US 4.716.175 [Hoefle et al., (1987. December 29.)] és az US 5.633.287 [Lee et al.].

Az US 6.133.326 számú szabadalmi bejelentés [Mayne, (2000. October 17.)] az ACAT gátlók alkalmazását ismerteti a faggyútermelődés csökkentésére és a faggyúmirigyek működési zavarainak, mint például az akne, gyógyítására.



A találmány összefoglaló ismertetése

Jelen találmány eljárásokra és gyógyszerkészítményekre vonatkozik a faggyútermelődés gátlására egy alanyban. Pontosabban jelen találmány egy olyan vegyület alkalmazására vonatkozik, amelyik gátolja az acil-koenzim A:zsírsav-alkohol aciltranszferáz enzim (AFAT) működését. A találmány előnyösen olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek egyszerre gátolják az AFAT-ot és az ACAT-ot (acil-koenzim A:koleszteril aciltranszferáz enzim). Mind az AFAT, mind az ACAT aktív szerepet játszik a faggyúmirigyek faggyútermelésének szabályozásában. Még pontosabban jelen találmány egy alább meghatározott, AFAT-gátló vegyületcsoportba tartozó vegyület alkalmazására vonatkozik azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. A találmány előnyös megvalósítása az, amikor a vegyület egyaránt gátolja az AFAT-ot és az ACAT-ot.

A kettős támadáspontú gátló vegyületek nem várt előnyei, hogy különösen hatékonyak egy alanyban a faggyútermelődés gátlására és a faggyúmirigy olyan működési rendellenességeinek kezelésére, amelyek egy alanyban a faggyú túltermeléséből származtak, vagy amiatt súlyosbodtak. Ilyen betegség például a zsíros bőr, az akne, a száj körüli dermatitisz, a rozácea, a szeporrea vagy a kortikoszteroidok által indukált akneiform léziók. Az aknék közé tartozik többek között például az acne chlorica, ciliaris, cystica, keratosa, vulgaris, az öregkori akne és az orvosi akne.



Jelen találmány még egy eljárásra is vonatkozik továbbá egy alanyban a faggyúmirigy működési rendellenességek vagy az olyan állapotok és betegségek farmakológiai kezelésére, amelyek az említett működési rendellenességből származnak, amely eljárás során az alanynak beadjuk az AFAT-ot és kívánt esetben az ACAT-ot is gátló vegyület vagy ezen vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sójának vagy szolvátjának (az említett vegyület, só vagy szolvát a továbbiakban „*hatóanyag*”) terápiásan hatékony mennyiségét. Előnyösen a hatóanyag egy, az alább meghatározott emlős, előnyösen emberi AFAT-gátló vegyületcsoportba tartozó vegyület azzal a megkötéssel, hogy nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. A találmány előnyös megvalósításában a vegyület emlősben, előnyösen emberben az ACAT-ot is gátolja.

Előnyös a faggyúmirigy működési rendellenességek kezelésében, ha a vegyület egyszerre gátolja az AFAT-ot és az ACAT-ot is, mivel az AFAT és ACAT viasz-észter, illetőleg koleszterin-észter termékei a faggyú nagy részét alkotják, amelyet a szeporreában és az ezzel kapcsolatos aknéban a faggyúmirigyek túlzott mennyiségben állítanak elő. Az AFAT és az ACAT együttes gátlása, vagyis a kettős gátlás, olyan előnyt jelent a túlzott faggyútermeléssel járó betegségben szenvedő pácienseknél, amit azok a vegyületek, amelyek csak az ACAT-ot gátolják, nem szolgáltatnak, mivel a kettős támadáspontú gátlók terápiásan hatékonyabbak lehetnek, mint azok, amelyek csak az ACAT-ot gátolják.

A találmány egyik megvalósítása szerint a jelen találmány szerinti eljárásban hasznosan alkalmazható „hatóanyag” egy



vegyület, ami egy kis szerves molekula, amelynek molekulatömege < 1000 amu, és az (I) általános képlet szerinti szerkezeti képlettel rendelkezik, amely szerkezeti képletben R jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport, és ez a vegyület képes arra, hogy gátolja az emlős és előnyösen a humán AFAT enzim működését. Előnyös, ha a vegyület az emlős és előnyösen a humán ACAT enzim működését is gátolja.



1. A (II) általános képlet szerinti vegyületek

A szabadalmi bejelentés ezen szakaszában (1. szakasz) a (II) általános képletű vegyületet ismertetjük. A (II) szerkezeti képlet szerinti vegyületeket az US 5.491.172 számú szabadalmi bejelentés ismerteti [Lee et al., (1996. February 13.)], amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A találmány egyik megvalósítása szerint a „hatóanyag” a (II) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja, amely szerkezeti képletben: X és Y jelentése oxigén-, kén-, nitrogénatom és egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport, amely általános képletben „n” jelentése egy 1-től 4-ig terjedő egész szám, valamint R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkoxi-, hidrox-, aciloxi-, cikloalkilcsoport, kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy R' és R'' együttesen egy spirocikloalkil- vagy karbonilcsoportot alkot azzal a megkötéssel, hogy amikor X és Y jelentése egyaránt egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport, amelyben R' és R'' jelentése hidrogén, „n” értéke pedig 1, akkor R₁ és R₂ jelentése arilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül:

a) fenil- vagy fenoxicsoport, amelyek bármelyike szubsztituálatlan vagy 1-5 darab szubsztituenssel szubsztituált, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxicsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoportot és egy $-(CH_2)_pNR_3R_4$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p” jelentése 0 vagy 1, R₃ vagy R₄ jelentése pedig hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

b) szubsztituálatlan vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxicsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoportot és egy $-(CH_2)_pNR_3R_4$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p”, R₃ és R₄ jelentése a fent megadottnak felel meg;

c) arilalkilcsoport;

d) 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített vagy 1-3 darab kettőskötést tartalmazó alkilcsoport; és

e) adamantil- vagy cikloalkilcsoport, amelyben a cikloalkil rész 3-6 szénatomos;

azzal a megkötéssel, hogy:

(i) amikor X jelentése $(CH_2)_n$ csoport, Y egy oxigénatom és R_1 egy szubsztituált fenilcsoport, akkor R_2 jelentése egy szubsztituált fenilcsoport;

(ii) amikor Y jelentése oxigénatom, X egy $(CH_2)_n$ csoport és R_2 egy fenil- vagy naftilcsoport, akkor R_1 nem lehet egy egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

(iii) a táblázatban szereplő vegyületek kizártak:

X	Y	R	R_1	R_2
CH_2	O	H	$(CH_2)_2CH_3$	fenilcsoport
CH_2	O	H	CH_3	fenilcsoport
CH_2	O	H	metilbenzolcsoport	izopropilcsoport

(iv) a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

A találmány egy megvalósítása szerint a vegyület az a (II) általános képletű vegyület, amelyben R_1 jelentése egy fenilcsoport vagy egy, a 2-es és 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a vegyület az a (II) általános képletű vegyület, amelyben R_2 jelentése egy fenilcsoport vagy egy, a 2-es és 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a vegyület az a (II) általános képletű vegyület, amelyben mind az R_1 , mind

pedig az R_2 jelentése egy fenilcsoport vagy egy, a 2-es és 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a vegyület az a (II) általános képletű vegyület, amelyben mind R_1 , mind pedig R_2 jelentése egy, a 2-es és 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a vegyület az a (II) általános képletű vegyület, amelyben R_1 jelentése egy a 2-es és 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport és R_2 jelentése egy a 2-es, 4-es és 6-os helyzetben háromszorosan szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a vegyület az a (II) általános képletű vegyület, amelyben R_1 jelentése 2,6-bisz(1-metiletil)fenilcsoport, R_2 jelentése pedig 2,6-bisz(1-metiletil)fenilcsoport vagy 2,4,6-trisz(1-metiletil)fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a vegyület az a (II) általános képletű vegyület, amelyben R_1 vagy R_2 csoport valamelyike az (a) általános képletű csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám azzal a megkötéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy, amikor R_5 jelentése hidrogénatom, akkor R_6 jelentése megegyezik az R_7 csoport jelentésével;

R_7 jelentése fenilcsoport vagy egy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoportot, fenoxi-,



hidroxicsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos alkil láncot tartalmazó -COOalkilcsoportot vagy egy $-(CH_2)_pNR_3R_4$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p”, R_3 és R_4 jelentése a fent megadottnak felel meg.

A találmány egy másik megvalósításában legalább X vagy Y egyike egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport.

A találmány egy másik megvalósításában X és Y bármelyike oxigén- vagy kénatom és egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport.

A találmány más megvalósításaiban a vegyület a (II) általános képlet szerinti vegyület, amely általános képletben:

X jelentése oxigén-, kénatom vagy egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport;

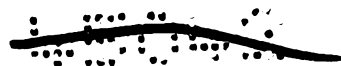
Y jelentése oxigén-, kénatom vagy egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport azzal a megkötéssel, hogy X vagy Y valamelyike egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport, amely általános képletben „n” egy 1-től 4-ig terjedő egész szám, és R' és R'' egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, kivánt esetben szubsztituált fenilcsoport, halogénatom, hidrox-, alkoxi-, aciloxi-, cikloalkilcsoport vagy R' és R'' együttesen egy karbonilcsoportot vagy egy 3-10 szénatomos spirocikloalkilcsoportot alkot;

R jelentése hidrogénatom;

R_1 jelentése kivánt esetben szubsztituált fenilcsoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport;

R_2 jelentése kivánt esetben szubsztituált fenilcsoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 3-8





szénatomos cikloalkil- vagy kívánt esetben szubsztituált fenoxicsoport azzal a megkötéssel, hogy R_1 csak akkor lehet egy kívánt esetben szubsztituált fenoxicsoport, ha X jelentése egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport, és R_2 csak akkor jelenthet egy kívánt esetben szubsztituált fenoxicsoportot, ha Y egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 valamelyikének kívánt esetben szubsztituált fenil- vagy fenoxicsoportnak kell lennie, és azzal a további megkötéssel, hogy a hatóanyag nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

A találmány más megvalósításaiban a vegyület a (II) általános képlet szerinti vegyület, amely általános képletben:

X jelentése oxigénatom;

Y jelentése $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport, amelyben „n” jelentése 1 vagy 2;

R jelentése hidrogénatom;

R_1 jelentése kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport;

R_2 jelentése kívánt esetben szubsztituált fenil- vagy fenoxicsoport, 1-10 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport; és

R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport, halogénatom, hidrox-, alkoxi-, aciloxi-, cikloalkilcsoport vagy R' és R'' együttesen egy karbonilcsoportot vagy egy spirocikloalkilcsoportot alkot, azzal a megkötéssel, hogy a hatóanyag nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.



A fenti (II) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú telített, 1-20 szénatomos szénhidrogén-csoportot: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, t-butil-, n-pentil-, izopentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-undecil-, n-dodecil-, n-hexadecil-, 2,2-dimetildodecil-, 2-tetradecil- és n-oktadecilcsoport.

A fenti (II) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan, csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-3 kettőskötést tartalmazó, 1-20 szénatomos szénhidrogén-csoportot: etenil-, 2-propenil-, 2-butenil-, 3-pentenil-, 2-oktenil-, 5-nonenil-, 4-undecenil-, 5-heptadecenil-, 3-oktadecenil-, 9-oktadecenil-, 2,2-dimetil-11-eikozenil, 9,12-oktadekadienil- és hexadecenilcsoport.

A fenti (II) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkoxics csoportot: metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, t-butoxi- és pentiloxics csoport.

A fenti (II) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoportot: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-pentil-, n-butil- és t-butilcsoport.

A fenti (II) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható cikloalkilcsoportot: ciklopentil-, ciklohexil-, ciklooktil-, tetrahidronaftil-, 1-adamantil- és 2-adamantilcsoport.

A fenti (II) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható spirocikloalkilcsoportot: spirociklopropil-, spirociklobutil-, spirociklopentil- és spirociklohexilcsoport.



A fenti (II) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható arilalkilcsoportot: benzil-, fenetil-, 3-fenilpropil-, 2-fenilpropil-, 4-fenilbutil-, 2-fenilbutil-, benzhidril-, 2,2-difeniletil- és 3,3-difenilpropilcsoport.

Konkrét példák a (II) általános képlet szerinti vegyületekre:

szulfaminsav(fenilacetyl)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]acetyl]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetyl]-2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]acetyl]-2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[adamantánacetyl]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]acetyl]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter-nátrium;

szulfaminsav(dekanoil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav(dodekanoil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

2,6-bisz(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]metil]szulfonil]benzolacetamid;

2,6-bisz(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]metil]szulfonil]benzolacetamid-nátrium;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]metil]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]metil]szulfonil]karbamát-nátrium;

szulfaminsav(1-oxo-3,3-difenilpropil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;



szulfaminsav[2,6-diklórfenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav-transz-[(2-fenilciklopropil)-karbonil]-2,6-bisz(1-
-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[2,5-dimetoxifenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav[2,4,6-trimetoxifenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav[2,4,6-trimetilfenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav[2-tiofenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[3-tiofenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[2-metoxifenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(oxofenilacetil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[2-trifluormetilfenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav(1-oxo-2-fenilpropil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(ciklopentilfenilacetil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(ciklohexilacetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav(difenilacetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav(trifenilacetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[(1-fenilciklopentil)karbonil]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav(3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav(1-oxo-2-fenilbutil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;



szulfaminsav(ciklohexilfenilacetil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(1-oxo-2,2-difenilpropil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav[(9H-fluoren-9-il)karbonil]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav(1-oxo-3-fenilpropil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav[1-oxo-3[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]-2-propenil]-2,
6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[1-oxo-3[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]propil]-2,6-bisz
(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[(acetiloxi)[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-
-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[hidroxi[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bisz
(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[fluoro[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bisz
(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav(3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter-nátrium;
szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bisz(1-
-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[[2,6-bisz(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bisz(1-
-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bisz(fenil)
fenil-észter,
valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója és szolvátja.

2. A (III) általános képlet szerinti vegyületek

A szabadalmi bejelentés ezen szakaszában (2. szakasz) az alábbi, (III) általános képletű vegyületet ismertetjük. A (III) szerkezeti képlet szerinti vegyületeket az US 5.214.206 számú szabadalmi bejelentés ismerteti [Picard et al., (1993. May 25.)], amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a „hatóanyag” a (III) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja, amely szerkezeti képletben:

R jelentése hidrogénatom, egy 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése

a) hidrogénatom;

b) a (b) általános képlet szerinti csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése egy 0-tól 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése egy 0-tól 4-ig terjedő egész szám, azzal a megkövetéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;

R₇ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy, amikor R₇ jelentése hidrogénatom, akkor R₅ az R₆-tal megegyező csoport;

R₆ jelentése fenil- vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxycsoportot, fenoxi-, hidroxycsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil csoportot, 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú –COOalkilcsoportot vagy egy $-(CH_2)_qNR_9R_8$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben R₉ és R₈ je-



lentése pedig egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoport és „q” jelentése 0 vagy 1;

c) egy 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, 1-3 ket-
tőskötéssel rendelkező szénhidrogén;

d) egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amelynek terminális szén-
atomja hidroxicsoporthal, egy 1-4 szénatomos, elágazó vagy
egyenes láncú $-\text{COOalkilcsoporttal}$ vagy egy $-\text{NR}_9\text{R}_8$ általános
képletű csoporttal szubsztituált, amely általános képletben R_9
és R_8 jelentése megfelel a fentebb megadottnak;

e) egy $-(\text{CH}_2)_p\text{Q}$ általános képletű csoport, amely általános kép-
letben „p” jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő egész szám és „Q”
egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos
heterociklus, amely legalább 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kén-
atomot tartalmaz legalább az egyik taggyűrűben;

f) fenil-, vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenil-
csoport, amelyben a szubsztituens 1-6 szénatomos, egyenes
vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy el-
ágazó láncú alkoxi-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó
láncú alkiltiocsoport, egy $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}_9\text{R}_8$ általános képletű cso-
port lehet, amely általános képletben R_9 , R_8 és „q” jelentése
megfelel a fent definiáltaknak, vagy hidrox-, nitro-,
trifluormetilcsoport, klór-, fluor- vagy brómatom;

g) az NR_3R_4 együtt egy monociklusos heterociklust formáz,
amely lehet például a pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy
piperazinocsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy 1





szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet például benzhidrilcsoport, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy szubsztituált fenilcsoport vagy szubsztituált benzilcsoport, amelyben a szubsztituensek száma 1 és 3 között változhat az aromás gyűrű 2-től 6-os pozíciójáig bármely helyzetben, és ilyen szubsztituens lehet például egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoport, hidroxil-, trifluormetil-, nitrocsoport, fluor-, klór vagy brómatom;

h) 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy

i) R_3 jelentése hidrogénatom, és R_4 jelentése 9-fluorenilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyik és R_3 és R_4 közül legalább az egyik nem hidrogénatom,

azzal a megkötéssel, hogy amikor R_1 és R_2 vagy amikor R_3 és R_4 mindegyikének jelentése a (c) általános képletű csoport, akkor R_5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

azzal a további megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

A találmány egy speciális megvalósításában R_1 és R_2 valamelyike hidrogénatom, miközben a másik fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósításában R_1 és R_2 valamelyike kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.



A találmány egy másik megvalósításában R_1 vagy R_2 valamelyike a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósításában R_3 és R_4 valamelyike hidrogénatom, és R_3 és R_4 közül a másik fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósításában R jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport, R_1 jelentése fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport, R_2 hidrogénatom és R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fenil-, szubsztituált fenilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy 1-3 kettős kötést tartalmazó szénhidrogén.

A találmány egy másik megvalósításában ha R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy 1-3 kettős kötést tartalmazó szénhidrogén, vagy R_2 jelentése a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport, akkor az NR_3R_4 együtt egy monociklusos heterociklust formáz, amely lehet például a pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazinocsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan, vagy 1 szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet például benzhidrilcsoport, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy szubsztituált fenilcsoport vagy olyan szubsztituált benzilcsoport, amelyben a szubsztituensek száma 1 és 3 között változhat az aromás gyűrű 2-estől 6-os pozíciójáig bármely helyzetben, és ilyen szubsztituens lehet például egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szén-



láncú alkoxicsoport, hidroxil-, trifluormetil-, nitrocsoport, fluor-, klór vagy brómatom.

A találmány egy másik megvalósításában a hatóanyag a (III) általános képlet szerinti vegyület, amely általános képletben:

R jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁ jelentése hidrogénatom;

R₂ jelentése 2,6-bisz(1-metiletil)fenilcsoport;

R₃ és R₄ mindegyike egy 10-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén, amely telített, vagy 1-3 kettőskötést tartalmaz, vagy egy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport.

A fenti (III) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos telített szénhidrogén csoportot: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, t-butil-, n-pentil-, izopentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-undecil-, n-dodecil-, n-hexadecil-, 2,2-dimetildodecil-, 2-tetradecil és n-oktadecilcsoport.

A fenti (III) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos szénhidrogént, amelyek 1-3 db kettőskötést tartalmaznak: etenil-, 2-propenil-, 2-butenil-, 3-pentenil-, 2-oktenil-, 5-nonenil-, 4-undecenil-, 5-heptadecenil-, 3-oktadecenil-, 9-oktadecenil-, 2,2-dimetil-11-eikozenil-, 9,12-oktadekadienil- és hexadecenilcsoport.

A fenti (III) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkoxicsoportot: metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, t-butoxi- és pentiloxicsoport.



A fenti (III) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan az 1-6 szénatomos „alkiltio” kifejezés alatt egy C_{1-6} alkil-S-csoportot értünk, amelyben az alkil rész egyenes vagy elágazó láncú.

A fenti (III) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos heterociklus egy olyan monociklusos vagy fuzionált biciklusos aromás gyűrű, amely heteroatomként legalább az egyik gyűrűben legalább 1-4 nitrogén-, oxigén-, kénatomot vagy ezek kombinációját tartalmazza. Ilyen heterociklus lehet például a tienil-, benztienil-, furanil-, benzofuranil-, piridil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, pirrolil-, pirazolil-, izotiazolil-, tiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, benztiazolil-, indolil-, quinolinil-, izoquinolinil- vagy olyan N-oxid heterociklusok, amelyek nitrogénatomot tartalmaznak. Pontosabban meghatározva ilyen heterociklus lehet például egy 2- vagy egy 3-tienil-; egy 2- vagy egy 3-furanil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-; 2-, 3- vagy 4-piridil-N-oxid; 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-; 3- vagy 4-piridazinil-; 2-pirazinil-; 2-pirazinil-N-oxid-; 2- vagy 3-pirrolil-; 3-, 4- vagy 5-pirazolil-; 2-, 4- vagy 5-tiazolil-; 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-; 2-, 4- vagy 5-oxazolil-; 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-; 5-tetrazolil-; 3- vagy 5-(1,2,4)triazolil-; 4- vagy 5-(1,2,3)triazolil-; 2-, 4- vagy 5-imidazolil-; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinolinil-; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izoquinolinil-; 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benztiazolil- vagy 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benztienilcsoport.

Konkrét példák a (III) általános képlet szerinti vegyületekre:

N-[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]-N'-[(didecilamino)szulfonil]urea;

N-[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]-N'-[(didodecilamino)szulfonil]urea;



N-[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]-N'-[(diciklohexilamino)sulfonil] urea, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és szolvátjai.

3. A (IV) általános képlet szerinti vegyületek

A szabadalmi bejelentés ezen szakaszában (3. szakasz) az alábbiakban a (IV) általános képletű vegyületet ismertetjük. A (IV) szerkezeti képlet szerinti vegyületeket az US 5.245.068 számú szabadalmi bejelentés ismerteti [Picard et al., (1993. September 14.)], amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a „hatóanyag” a (IV) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja, amely szerkezeti képletben:

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R jelentése hidrogénatom, egy 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁ és R₂ mindegyikének jelentése:

a) szubsztituálatlan vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxicsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoportot és -(CH₂)_pNR₃R₄ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p” jelentése 0 vagy 1, R₃ és R₄ mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;



b) szubsztituálatlan vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, hidrox-, fenoxycsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoportot és $-(CH_2)_pNR_3R_4$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p”, R_3 és R_4 jelentése a fent megadottnak felel meg;

c) a (d) általános képletű csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám azzal a megkötéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy amikor R_5 jelentése hidrogénatom, akkor R_6 jelentése megegyezik az R_7 csoport jelentésével;

R_7 jelentése fenilcsoport vagy egy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxycsoportot, fenoxi-, hidroxycsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos láncú -COOalkilcsoportot vagy $-(CH_2)_pNR_3R_4$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p”, R_3 és R_4 jelentése a fent megadottnak felel meg.



d) egy $-(CH_2)_sQ$ általános képletű csoport, amely általános képletben „s” jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő egész szám és „Q” egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos heterociklus, amely legalább 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz legalább az egyik taggyűrűben; vagy

e) 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy 1-3 darab kettőskötést tartalmazó szénhidrogén, azzal a megkötéssel, hogy

(i) R_1 vagy R_2 valamelyike fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport, és

(ii) a táblázatban szereplő vegyületek kizártak:

R_1	R_2
CH_3	fenilcsoport
4-Cl-fenil	4-Cl-fenil
i- C_3H_7	4-Cl-fenil
CH_3	4-Cl-fenil
2,4,6-triCl-fenil	CH_3
2,6-di-Cl-4-fenil-fenil	n- C_3H_7

A találmány egyik megvalósítása szerint R_1 jelentése fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint R_1 jelentése a 2-es és 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint R_2 jelentése fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint R_2 jelentése a 2-es és 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósítása szerint R_1 és R_2 mind-egyikének jelentése fenilcsoport.



A találmány egy másik megvalósítása szerint R_1 és R_2 mind-egyikének jelentése a 2-es és 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A fenti (IV) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos telített szénhidrogén csoportot: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, t-butil-, n-pentil-, izopentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-undecil-, n-dodecil-, n-hexadecil-, 2,2-dimetildodecil-, 2-tetradecil és n-oktadecilcsoport.

A fenti (IV) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomos szénhidrogént, amelyek 1-3 darab kettőskötést tartalmaznak: etenil-, 2-propenil-, 2-butenil-, 3-pentenil-, 2-oktenil-, 5-nonenil-, 4-undecenil-, 5-heptadecenil-, 3-oktadecenil-, 9-oktadecenil-, 2,2-dimetil-11-eikozenil-, 9,12-oktadekadienil- és hexadecenilcsoport.

A fenti (IV) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkoxics csoportot: metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, t-butoxi- és pentiloxics csoport.

A fenti (IV) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-pentil-, n-butil- és t-butilcsoport.

A fenti (IV) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos heterociklus egy olyan monociklusos- vagy fuzionált biciklusos aromás gyűrű, amely heteroatomként legalább az



egyik gyűrűben legalább 1-4 nitrogén-, oxigén-, kénatomot vagy ezek kombinációját tartalmazza. Ilyen heterociklus lehet például a tienil-, benzotienil-, furanil-, benzofuranil-, piridil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, pirrolil-, pirazolil-, izotiazolil-, tiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, benzotiazolil-, indolil-, quinolinil-, izoquinolinil- vagy olyan N-oxid heterociklusok, amelyek nitrogénatomot tartalmaznak. Pontosabban meghatározva ilyen heterociklus lehet például egy 2- vagy egy 3-tienil-; 2- vagy 3-furanil-; 2-, 3- vagy 4-piridil-; 2-, 3- vagy 4-piridil-N-oxid; 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-; 3- vagy 4-piridazinil-; 2-pirazinil-; 2-pirazinil-N-oxid; 2- vagy 3-pirrolil-; 3-, 4- vagy 5-pirazolil-; 2-, 4- vagy 5-oxazolil-; 2-, 4- vagy 5-tiazolil-; 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-; 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-; 5-tetrazolil-; 3- vagy 5-(1,2,3-)triazolil-; 4 vagy 5-(1,2,3-)triazolil-; 2-, 4- vagy 5-imidazolil-; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinolinil-; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izoquinolinil-; 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil- vagy 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotienilcsoport.

Konkrét példák a (IV) általános képlet szerinti vegyületekre:

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenoxi]szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil(fenoxisulfonil)karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(hexiloxi)szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dodeciloxi)szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(hexiloxi)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dodeciloxi)szulfonil]karbamát;



2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenoxi]szulfonil]karbamát;
 2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenoxi]szulfonil]karbamát-mononátrium,
 valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és szolvátjai.

4. Az (V) általános képlet szerinti vegyületek

A szabadalmi bejelentés ezen szakaszában (4. szakasz) az (V) általános képletű vegyületet ismertetjük. Az (V) szerkezeti képlet szerinti vegyületeket az US 5.245.715 számú szabadalmi bejelentés ismerteti [Picard et al., (1993. Október 19.)], amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A találmány egy megvalósítása szerint a hatóanyag az (V) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja, amely szerkezeti képletben:

X jelentése kén- vagy oxigénatom;

R jelentése hidrogénatom, egy 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁ jelentése:

a) szubsztituálatlan vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxicsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoportot és -(CH₂)_pNR₄R₅ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p” jelentése 0 vagy 1, és R₄ vagy R₅ mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

b) szubsztituálatlan vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxicsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoportot és $-(CH_2)_pNR_4R_5$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p”, R_4 és R_5 jelentése a fent megadottnak felel meg;

c) az (e) általános képletű csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám azzal a megkötéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;

R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy amikor R_6 jelentése hidrogénatom, akkor R_7 jelentése megegyezik az R_8 csoport jelentésével;

R_8 jelentése fenilcsoport vagy egy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoportot, fenoxi-, hidroxicsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoportot vagy $-(CH_2)_pNR_4R_5$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p”, R_4 és R_5 jelentése a fent megadottnak felel meg;



d) egy $-(CH_2)_sQ$ általános képletű csoport, amely általános képletben „s” jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő szám és „Q” egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos heterociklus, amely legalább 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz legalább az egyik taggyűrűben; vagy

e) 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy 1-3 darab kettőskötést tartalmazó szénhidrogén;

R_2 és R_3 mindegyikének jelentése:

a) hidrogénatom,

b) az (f) általános képlet szerinti csoport, amely általános képletben „t”, „w”, R_6 , R_7 és R_8 jelentése a fent megadottnak felel meg.

c) 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy 1-3 darab kettőskötést tartalmazó szénhidrogén;

d) egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amelynek terminális szénatomja hidroxicsoporthal vagy egy $-NR_6R_7$ általános képletű csoporttal szubsztituált, és amely általános képletben R_6 és R_7 jelentése megfelel a fent megadottaknak;

e) egy $-(CH_2)_sQ$ általános képletű csoport, amely általános képletben „s” és „Q” jelentése megfelel a fent megadottaknak;

f) fenil- vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, fenoxi-, hidroxicsoporthat, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, $-COOH$ csoportot, 1-4 szén-



atomos, egyenes vagy elágazó láncú $-\text{COOalkil}$ csoportot vagy $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_4\text{R}_5$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „p”, R_4 és R_5 jelentése a fent megadottnak felel meg, vagy

g) az NR_1R_2 együtt egy monociklusos heterociklust formáz, amely lehet például a pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazinocsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy egy szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy:

(i) amikor R_2 és R_3 mindegyike az (f) általános képlet szerinti csoport, akkor R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

(ii) R_1 , R_2 és R_3 legalább egyike fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport;

(iii) R_2 és R_3 nem lehet egyszerre hidrogénatom;

(iv) amikor R_1 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttal a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport vagy a 2-es, 4-es és 6-os helyzetben háromszorosan szubsztituált fenilcsoport, vagy amikor R_1 a 2-es és 6-os helyzetben metoxicsoporttal kétszeresen szubsztituált fenilcsoport, akkor sem R_2 , sem R_3 nem lehet fenilcsoport, és

(v) az alábbi táblázat szerinti vegyületek kizártak:

R_1	R_2	R_3
C_2H_5	H	4- (OC_2H_5) fenil
C_2H_5	H	4- $(-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5)$ fenil

C_2H_5	H	fenil
CH_3	H	fenil
$CH_2=CHCH_5$	H	fenil
C_4H_9	H	fenil
fenil- CH_2 -	H	C_3H_7
4(Cl)-fenil	H	$CH_2CH=CH_2$
i- C_3H_7	H	fenil
fenil	CH_3	CH_3
fenil	H	fenil
fenil	H	n- C_3H_7
fenil	H	n- C_4H_9
fenil	H	4-(-C(=O)OC $_2H_5$)fenil

A találmány egyik megvalósítása szerint a találmány arra a vegyületre vonatkozik, amikor az (V) általános képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése egy, a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

Egy másik megvalósítás szerint R_1 és R_2 jelentése a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport, R_3 jelentése hidrogénatom.

Egy másik megvalósítás szerint R_1 jelentése a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport, R_2 és R_3 egy 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogén, előnyösen 6-18 szénatomos szénhidrogén, amely telített vagy 1-3 darab kettőskötést tartalmaz.

A fenti (V) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú telített, 1-20 szénatomos szénhidrogén-



csoportot: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, t-butil-, n-pentil-, izopentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-undecil-, n-dodecil-, n-hexadecil-, 2,2-dimetildodecil-, 2-tetradecil- és n-oktadecilcsoport.

A fenti (V) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan, csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-3 kettőskötést tartalmazó, 1-20 szénatomos szénhidrogéncsoportot: etenil-, 2-propenil-, 2-butenil-, 3-pentenil-, 2-oktenil-, 5-nonenil-, 4-undecenil-, 5-heptadecenil-, 3-oktadecenil-, 9-oktadecenil-, 2,2-dimetil-11-eikozenil, 9,12-oktadekadienil- és hexadecenilcsoport.

A fenti (V) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkoxics csoportot: metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, t-butoxi- és pentiloxics csoport.

A fenti (V) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoportot: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, n-pentil-, n-hexil- és t-butilcsoport.

A fenti (V) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos heterociklus egy olyan monociklusos- vagy fuzionált biciklusos aromás gyűrű, amely heteroatomként legalább az egyik gyűrűben legalább 1-4 nitrogén-, oxigén-, kénatomot vagy ezek kombinációját tartalmazza. Ilyen heterociklus lehet például a tienil-, benztienil-, furanil-, benzofuranil-, piridil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, pirrolil-, pirazolil-, izotiazolil-, tiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, triazolil-, tetrazolil-, imidazolil-, benztiazolil-, indolil-, quinolinil-, izoquinolinil-



vagy olyan N-oxid heterociklusok, amelyek nitrogénatomot tartalmaznak. Pontosabban meghatározva ilyen heterociklus lehet például egy 2- vagy 3-tienil-; egy 2- vagy 3-furanil-; 2-, 3- vagy 4-piridil-; 2-, 3- vagy 4-piridil-N-oxid; 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-; 3- vagy 4-piridazinil-; 2-pirazinil-; 2-pirazinil-N-oxid; 2- vagy 3-pirrolil-; 3-, 4- vagy 5-pirazolil; 2-, 4- vagy 5-tiazolil-; 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-; 2-, 4- vagy 5-oxazolil-; 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-; 5-tetrazolil-; 3- vagy 5-(1,2,3)triazolil-; 4- vagy 5-(1,2,3-)triazolil-; 2-, 4- vagy 5-imidazolil-; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-quinolinil-; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izoquinolinil-; 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil- vagy 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotienilcsoport.

Konkrét példák a (III) általános képlet szerinti vegyületekre:

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metoxifenil[[2,2-difeniletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metoxifenil[[[(2,6-bisz(1-metiletil)fenil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[2,2-difeniletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[[(2,6-bisz(1-metiletil)fenil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[2,2-difeniletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[bisz(fenilmetil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(difenilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dibutilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-

metiletil)fenil[[bisz(fenilmetil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(1H-benzimidazol-2-ilamino)szulfonil]
karbamát;
2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[(2,2-difeniletil)amino] szulfonil]
karbamát;
2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[[(2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]
szulfonil]karbamát;
2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[(difenilmetil)amino]szulfonil]karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[.kappa.(difenilmetil)amino]
szulfonil]karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[[(2,6-bisz(1-metiletil)
fenil]amino]szulfonil]karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[(2,2-difeniletil)amino]
szulfonil]karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dibutilamino)szulfonil]
karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dipentilamino)szulfonil]
karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[bisz(1-metiletil)amino]
szulfonil]karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dihexilamino)szulfonil]
karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(hexilamino)szulfonil]
karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[metil(2-feniletil)amino]
szulfonil] karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[.kappa.[bisz-3-
(dimetilamino) propil]amino]szulfonil]karbamát;
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(metiloktilamino)szulfonil]
karbamát;



2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metil[[bisz((tetrahydro-2-furanil)metil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dioktilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[[metil-2-(2-piridinil)etil]amino]szulfonil]karbamát-hidroklorid;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[[metil-2-(2-piridinil)etil]amino]szulfonil]karbamát-nátrium;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dodecilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[bisz(1-metiletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(1-metiletil)fenilmetil]amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(hexilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dioktilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[ciklohexil(1-metiletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(metiloktilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dihexilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter(4-morfolinilszulfonil]karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter(1-piperidinilszulfonil]karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter(1-pirrolidinilszulfonil]karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter, monohidroklorid[(4-metil-1-piperazinil)szulfonil]karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter[(2,3-dihidro-1H-indol-1-1-il)szulfonil]karbaminsav;



2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dibutilamino)szulfonil]karbamát-mono-nátrium;

[1,1:3',1''-terfenil]-2'-il[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[[(difenilmetil)amino]szulfonil]metilkarbamát,

valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és szolvátjai.

3. A (VI) általános képlet szerinti vegyületek

A szabadalmi bejelentés ezen szakaszában (5. szakasz) a (VI) általános képletű vegyületet ismertetjük. A (VI) szerkezeti képlet szerinti vegyületeket az US 5.198.466 számú szabadalmi bejelentés ismerteti [Picard et al., (1993. March 30.)], amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A találmány egy másik megvalósítása szerint a hatóanyag a (VI) általános képletű vegyület vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja, amely szerkezeti képletben:

R jelentése hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁ és R₂ mindegyikének jelentése:

a) hidrogénatom;

b) a (g) általános képlet szerinti csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése egy 0-tól 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése egy 0-tól 4-ig terjedő egész szám, azzal a megkötéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;



R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy amikor R_4 jelentése hidrogénatom, akkor R_5 az R_6 -tal megegyező csoport;

R_6 jelentése fenil- vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoportot, fenoxi-, hidroxics csoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil csoportot, $-COOH$ csoportot, 1-4 szénatomos $-COO$ alkilcsoportot vagy egy $-(CH_2)_qNR_7R_8$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „q” jelentése 0 vagy 1, R_7 és R_8 jelentése pedig egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

c) egy 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy 1-3 kettőskötéssel rendelkező szénhidrogén;

d) egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amelynek terminális szénatomja hidroxics csoporttal, egy 1-4 szénatomos, elágazó vagy egyenes láncú $-COO$ alkilcsoporttal vagy egy $-NR_7R_8$ általános képletű csoporttal szubsztituált, amely általános képletben R_7 és R_8 jelentése megfelel a fent megadottaknak;

e) egy $-(CH_2)_pQ$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p” jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő egész szám és „Q” egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos heterociklus, amely legalább 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz legalább az egyik taggyűrűben;



f) fenil- vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkiltiocsoport, egy $-(CH_2)_qNR_7R_8$ általános képletű csoport lehet, amely általános képletben R_7 , R_8 és „q” jelentése megfelel a fent megadottaknak, vagy hidroxil-, nitro-, trifluormetilcsoport, klór-, fluór- vagy brómatom;

g) az NR_1R_2 együtt egy monociklusos heterociklust formáz, amely lehet például a pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazinocsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy egy szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet például benzhidrilcsoport, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy szubsztituált fenilcsoport vagy szubsztituált benzilcsoport, amelyben a szubsztituensek száma 1 és 3 között változhat, és az aromás gyűrű 2-től 6-os pozíciójáig bármely helyzetben lehet, és ilyen szubsztituens lehet például egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoport, hidroxil-, trifluormetil-, nitrocsoport, fluor-, klór vagy brómatom;

R_3 jelentése:

a) telített vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxics csoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoportot, 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoportot és egy $-(CH_2)_sNR_9R_{10}$ általános képletű



csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „s” jelentése 0 vagy 1, R_9 vagy R_{10} mindegyikének jelentése pedig hidrogén-atom vagy egy 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

b) szubsztituálatlan vagy 1-3 darab szubsztituenssel szubsztituált 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport, és szubsztituensként fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxicsoportot, fenoxi-, hidroxicsoportot, fluor-, klór-, brómatomot, nitro-, trifluormetil-, $-\text{COOH}$ csoportot, 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú $-\text{COOalkil}$ csoportot és egy $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoportot alkalmazunk, amely általános képletben „s”, R_9 és R_{10} jelentése a fent megadottnak felel meg;

c) a (g) általános képlet szerinti csoport, amely általános képletben „t”, „w”, R_4 , R_5 és R_6 jelentése a fent megadottnak felel meg.

d) $-(\text{CH}_2)_p\text{Q}$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p” és „Q” jelentése a fent megadottnak felel meg.

e) 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy 1-3 darab kettős kötést tartalmazó szénhidrogén, azzal a megkötéssel, hogy

(i) R_1 és R_2 nem lehet egyszerre hidrogénatom;

(ii) amikor R_1 és R_2 mindegyike a (g) általános képletű csoport, akkor R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

(iii) az alábbi táblázat szerinti vegyületek kizártak:



R ₁	R ₂	R ₃
fenil	H	4-Cl-fenil
fenil	H	2,6-diCH ₃ fenil
fenil	H	-CH=CH ₂
n-C ₄ H ₉	H	-CH=CH ₂



A találmány egyik megvalósításában R₁ és R₂ egyike szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósításában R₁ jelentése hidrogénatom, és R₂ jelentése a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport.

A találmány egy másik megvalósításában R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport, R₃ jelentése pedig fenil-, szubsztituált fenilcsoport vagy egy 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy 1-3 db kettőskötéssel rendelkező szénhidrogén.

A fenti (VI) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, telített, 1-20 szénatomos szénhidrogéncsoportot: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, t-butyl-, n-pentil-, izopentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-undecil-, n-dodecil-, n-hexadecil-, 2,2-dimetildodecil-, 2-tetradecil- és n-oktadecilcsoport.

A fenti (VI) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan, csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-3 kettőskötést tartalmazó, 1-20 szénatomos szénhidrogéncsoportot: etenil-, 2-propenil-, 2-

butenil-, 3-pentenil-, 2-oktenil-, 5-nonenil-, 4-undecenil-, 5-heptadecenil-, 3-oktadecenil-, 9-oktadecenil-, 2,2-dimetil-11-eikozenil, 9,12-oktadekadienil- és hexadecenilcsoport.

A fenti (VI) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan csupán példaként bemutatunk néhány alkalmazható egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkoxicsoportot: metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, t-butoxi- és pentiloxicsoport.

A fenti (VI) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan az 1-6 szénatomos „alkiltio” kifejezés alatt C_{1-6} alkil-S-csoportot értünk, amelyben az alkil rész egyenes vagy elágazó láncú.

A fenti (VI) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozóan egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos heterociklus egy olyan monociklusos- vagy fuzionált biciklusos aromás gyűrű, amely heteroatomként legalább az egyik gyűrűben, legalább 1-4 nitrogén-, oxigén-, kénatomot vagy ezek kombinációját tartalmazza. Ilyen heterociklus lehet például a tienil-, benztienil-, furanil-, benzofuranil-, piridil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazinil-, pirrolil-, pirazolil-, izotiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, triazolil-, tetrazolil-, tiazolil-, imidazolil-, benztiazolil-, indolil-, quinolinil-, izoquinolinil- vagy olyan N-oxid heterociklusok, amelyek nitrogénatomot tartalmaznak. Pontosabban meghatározva ilyen heterociklus lehet például egy 2- vagy 3-tienil-, egy 2- vagy 3-furanil-; 2-, 3- vagy 4-piridil-; 2-, 3- vagy 4-piridil-N-oxid; 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-; 3- vagy 4-piridazinil-; 2-pirazinil-; 2-pirazinil-N-oxid; 2- vagy 3-pirrolil-; 3-, 4- vagy 5-pirazolil-; 2-, 4- vagy 5-tiazolil-; 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-; 2-, 4- vagy 5-oxazolil-; 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-; 5-tetrazolil-; 3- vagy 5-(1,2,3)triazolil-; 2-, 4- vagy 5-imidazolil-; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-indolil-; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-,



7- vagy 8-quinolinil-, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izoquinolinil-; 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotiazolil- vagy 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotienilcsoport.

Konkrét példák a (III) általános képlet szerinti vegyületekre:

hexil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;

oktadecil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;

dodecil-N-[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;

decil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;

(±)1-metilheptil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;

(±)1-metilundecil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;

dodecil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát-nátrium;

valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és szolvátjai.

Így jelen találmány egy alanyban a faggyútermelődés gátlására irányuló eljárásra vonatkozik, amely szerint az alanynak egy AFAT-gátló vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk, amely vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. A találmány egyik előnyös megvalósítása az, amikor a vegyület gátolja az ACAT-ot is. Egy további előnyös megvalósításban a vegyület egyike a jelen találmány leírásában korábban ismertetett hatóanyagoknak. Így a hatóanyag egy kis szerves molekula, amelynek a molekulatömege kisebb, mint 1000 amu, és egyike az (I) általános képlet szerinti vegyületeknek, amely általános képletben R jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, egyenes



vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport, és ez a vegyület képes arra, hogy mérhető mértékben gátolja az emlős és előnyösen az emberi AFAT-enzim működését. Egy előnyös megvalósításban a vegyület az emlős és előnyösen az emberi ACAT-enzim működését is gátolja. A példák száma azon molekulacsoportokra nézve, amelyek megfelelnek az (I) általános képletnek, nincs korlátozva, és azon vegyületek közé, amelyek közül a jelen találmány szerinti hatóanyag választható, beletartoznak a korábban definiált (II)-(VI) általános képlet szerinti vegyületek is. A jelen találmány szerinti valamennyi eljárásra és gyógyszerkészítményre igaz, hogy a hatóanyag nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. Előnyös megvalósítás az, amikor a hatóanyagot külsőleg adjuk.

Az „alany” kifejezés alatt jelen találmányban bármilyen emlős állatot értünk, ami számára a faggyútermelődés gátlása előnyös lehet. Előnyös, ha az alany ember. Még előnyösebb, ha az alany olyan ember, akinek szüksége van a faggyútermelődés gátlására. Az „olyan ember, akinek szüksége van a faggyútermelődés gátlására” kifejezés alatt jelen találmányban olyan embert értünk, aki faggyú-túltermelődéstől szenved, ami zsíros bőr vagy a faggyú-túltermelődésből eredő vagy amiatt fellángoló bőrbetegség, bőr-rendellenesség vagy állapot formájában jelenik meg. Ilyen rendellenességek, állapotok, illetve betegségek az akne, a szeporrea, a száj körüli dermatitisz, a rozácea vagy a kortikoid kezelés által kiváltott akneiform léziók. Az akne lehet acne chlorica, ciliaris, cystica, keratosa, vulgaris vagy öregkori- és orvosi akne.



Az „emlős” kifejezés alatt jelen találmányban bármilyen emlősfajt értünk, főként azonban az embert, valamint a főemlősöket, kutyákat, macskákat, egereket, patkányokat és lovakat.

A jelen találmány faggyútermelődést gátló vegyületeire vonatkozóan a „terápiásan hatékony mennyiség” alatt a vegyület azon mennyiségét értjük, amely, ha beadjuk egy alanynak, mérhetően csökkenti a faggyútermelődést akár egy egyszeri teljes adag után, akár egy, a hatóanyag osztott mennyiségeinek adagolásából álló, teljes kúra után.

Az „AFAT” kifejezés alatt jelen találmányban a acil-koenzim A : zsírsav-alkohol aciltranszferázt, „ACAT” alatt pedig az acil-koenzim A : koleszteril aciltranszferázt értjük. A „viasz-észter” kifejezés alatt egy zsírsavból és egy hosszú szénláncú alkoholból, amit más néven zsíralkoholnak is nevezünk, képzett észtert értünk. A „koleszteril-észter” kifejezés alatt egy zsírsav koleszterinnel képzett észterét értjük.

A „faggyú” kifejezés alatt a faggyúmirigyek váladékát értjük, ami többek között trigliceridekből, szabad zsírsavakból, viasz-észterekből, squalánból, koleszterinből és a koleszterin észtereiből áll.

Amint azt a jelen találmányban használjuk, egy vegyület akkor gátolja az AFAT-ot, ha a vegyület képes az AFAT-enzim mérhető gátlására bármilyen ide vonatkozó in vitro enzimaktivitás vizsgálatban, vagy egy in vivo állat-modellben, vagy ha egy kezelésre szoruló alanynak adagoljuk, összehasonlítva ennek az enzimnek az aktivitását egy kontroll kísérletben vagy egy kezeletlen alanyban mért enzimaktivitással.

Amint azt a jelen találmányban használjuk, egy vegyület akkor gátolja egyaránt az AFAT-ot és az ACAT-ot, azaz akkor „kettős gátlószer”, ha képes az AFAT- és az ACAT-enzim együt-



tes, mérhető gátlására bármilyen ide vonatkozó in vitro enzim-aktivitás vizsgálatban, vagy in vivo állat-modellben, vagy ha egy kezelésre szoruló alanynak adagoljuk, összehasonlítva ennek az enzimnek az aktivitását egy kontroll kísérletben vagy egy kezeletlen alanyban mért enzimaktivitással.

Jelen találmány egy, az AFAT enzimaktivitás gátlására irányuló eljárásra is vonatkozik egy alanyban, amely szerint az alanynak a vegyület olyan mennyiségét adagoljuk, amely hatékonyan gátolja az emlős, előnyösen az emberi AFAT-enzimet, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. Egy előnyös megvalósításban a vegyület a jelen találmánynak az (I)-től (VI)-ig terjedő általános képletek által felölelt, és a fentebb ismertetett oltalmi körbe tartozó hatóanyaga. A találmány egy további előnyös megvalósításában az alany ember. További előnyös megvalósítás az, ha a hatóanyagot külsőleg adjuk.

Jelen találmány továbbá egy az ACAT és AFAT enzimaktivitás gátlására irányuló eljárásra vonatkozik egy alanyban, amely szerint az alanynak a vegyület olyan mennyiségét adagoljuk, amely hatékonyan gátolja az emlős, előnyösen az emberi AFAT- és ACAT-enzimet, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. Egy előnyös megvalósításban a vegyület a jelen találmánynak az (I)-től (VI)-ig terjedő általános képletek által felölelt, és a fentebb ismertetett oltalmi körbe tartozó hatóanyaga. A találmány egy további előnyös megvaló-





sításában az alany ember. További előnyös megvalósítás az, ha a hatóanyagot külsőleg adjuk.

Jelen találmány egy, a faggyúmirigy működési rendellenességek farmakológiai kezelésére alkalmas eljárásra is vonatkozik, amely eljárás során egy alanynak beadjuk a hatóanyag terápiásan hatékony mennyiségét, amely az emlős és előnyösen az emberi AFAT aktivitását gátolja, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

A találmány egy előnyös megvalósításában az emlős, előnyösen humán ACAT működését is gátolja. Egy további előnyös megvalósításban a vegyület az (I)- től (VI)-ig terjedő általános képletek által felölelt oltalmi körbe tartozó hatóanyag. Egy további előnyös megvalósításban az alany egy ember. Egy további előnyös megvalósításban az alany egy olyan ember, aki rászorul a faggyúmirigy működési rendellenesség kezelésére. Egy további előnyös megvalósításban a hatóanyagot külsőleg alkalmazzuk.

A „terápiásan hatékony mennyiség” kifejezés alatt jelen találmányban a faggyúmirigy működési rendellenesség kezelésére alkalmas vegyület olyan mennyiségét értjük amely mérhetően lassítja, enyhíti, csökkenti vagy visszafordítja az alanyt folyamatosan kínzó bőrbetegséget, működési rendellenességet vagy állapotot, vagy bármely ezzel a betegséggel, működési zavarral vagy állapottal járó tünetet, vagy képes egy ilyen betegség, működési rendellenesség vagy állapot, vagy az ezzel kapcsolatos tünetek megjelenésének megelőzésére, ha az alanynak beadjuk, akár egy egyszeri teljes dózis, akár egy osztott adagok adagolásából álló teljes kezelési kúra után.



A „faggyúmirigy működési rendellenesség kezelésére szoruló ember” kifejezés alatt jelen találmányban egy olyan embert értünk, aki már szenved valamilyen faggyúmirigy működési rendellenességben, vagy ki van téve annak a kockázatnak, hogy szenvedni fog.

A „faggyúmirigy működési rendellenesség” kifejezés alatt jelen találmányban a bőr egy olyan betegségét, működési rendellenességét vagy állapotát értjük, amelynek oka a faggyú túltermelődése, vagy emiatt lángol fel. Ilyen működési rendellenesség, a korlátozás igénye nélkül azonban, például a zsíros bőr, az akne, a szeporrea, a száj körüli dermatitisz, a rozácea vagy a kortikoid kezelés által kiváltott akneiform léziók. Az akne lehet például, többek között acne chlorica, ciliaris, cystica, keratosa, vulgaris és öregkori és orvosi akne.

A találmány egyik előnyös megvalósításában a faggyúmirigy működési rendellenesség a zsíros bőr.

A találmány egy további előnyös megvalósításában a faggyúmirigy működési rendellenesség az akne. A találmány egy további előnyös megvalósításában az akne lehet például acne chlorica, ciliaris, cystica, keratosa, vulgaris és öregkori- és orvosi akne.

A találmány egyik előnyös megvalósításában a faggyúmirigy működési rendellenesség a szeporrea.

A „kezelni”, „kezelés”, „gyógyítás” és hasonló kifejezések alatt jelen találmányban a faggyúmirigy működési rendellenességek vonatkozásában olyan eljárásokat értünk, amelyekkel lassítható, enyhíthető, csökkenthető vagy visszafordítható a bőr egy ilyen betegsége, működési rendellenessége vagy állapota, vagy bármely ezen betegséggel, működési rendellenességgel vagy állapottal kapcsolatos tünet, amelyről a beteg folyamato-



san szenved, valamint az ilyen betegségek, működési rendellenességek vagy állapotok, vagy ezek bármely tünetének megelőzésre irányuló eljárások is.

A „farmakológiai” kifejezés alatt jelen találmányban azt a tényt értjük, hogy a jelen találmány szerinti kezelési eljárással nem csupán kozmetikailag elpalástoljuk a betegséget, működési rendellenességet vagy állapotot, vagy csak megtisztítjuk a bőrt a faggyú-fölöslegtől, hanem a farmakológiai aktivitás révén hatékonyan kezeljük magát a betegséget, működési rendellenességet vagy állapotot. Előnyösen a farmakológiai aktivitás a faggyútermelés gátlásában nyilvánul meg.

Jelen találmány egy gyógyszerkészítményre is vonatkozik továbbá, amely tartalmazza a vegyület terápiásan hatékony mennyiségét vagy koncentrációját egy emlős, előnyösen az emberi AFAT enzim gátlására, tartalmaz továbbá egy gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagot, és külsőleges használatra alkalmas gyógyszerforma, azzal a megkötéssel, hogy a hatóanyag nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil] szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. A találmány egy további előnyös megvalósítása az, amikor a vegyület gátolja az emlős, előnyösen emberi ACAT-ot is. Egy további előnyös megvalósításban a vegyület a korábban bemutatott (I)- től (VI)-ig terjedő általános képletek által felölelt oltalmi körbe tartozó hatóanyag. Egy, a korlátozás igénye nélküli megvalósításban a gyógyszerkészítmény gél, krém, borogató víz, paszta, balzsam vagy kenőcs lehet.

Jelen találmány egy kitre is vonatkozik, amely egy tartályból és abban egy külsőleges használatra alkalmas gyógyszerkészítményből áll, amely gyógyszerkészítmény egy gyógyszeré-



szetileg elfogadható segédanyagot és egy vegyületet tartalmaz, amelyik gátolja az emlős, előnyösen emberi AFAT működését, azzal a megkötéssel, hogy a hatóanyag nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil] szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. Előnyösen a vegyület az emlős, előnyösen az emberi ACAT működését is gátolja. Egy további előnyös megvalósításban a vegyület a korábban bemutatott (I)- től (VI)-ig terjedő általános képletek által felölelt oltalmi körbe tartozó hatóanyag. A kit előnyösen tartalmaz még egy nyomtatott címkét vagy nyomtatott alkalmazási előírást, amely a gyógyszerkészítmény faggyúmirigy rendellenesség, például zsíros bőr, akne vagy szeporrea kezelésére való felhasználásának előírásait tartalmazza.

Jelen találmány vonatkozik továbbá egy, az emlős, előnyösen az emberi AFAT működését gátló vegyületnek egy olyan gyógyszerkészítmény előállításában történő felhasználására is, amely gátolja a faggyútermelődést egy alanyban, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil] szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. Előnyösen a vegyület az emlős, előnyösen az emberi ACAT működését is gátolja. Egy további előnyös megvalósításban a vegyület a korábban bemutatott (I)- től (VI)-ig terjedő általános képletek által felölelt oltalmi körbe tartozó hatóanyag. Egy további előnyös megvalósításban a gyógyszerkészítmény külsőleges gyógyszerforma.

Jelen találmány vonatkozik továbbá egy, az emlős, előnyösen az emberi AFAT működését gátló vegyületnek egy olyan gyógyszerkészítmény előállításában történő felhasználására is,



amely alkalmas egy alanyban a faggyúmirigy működési rendellenesség kezelésére, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetyl] szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja. Előnyösen a vegyület az emlős, előnyösen az emberi ACAT működését is gátolja. Egy további előnyös megvalósításban a vegyület a korábban bemutatott (I)-tól (VI)-ig terjedő általános képletek által felölelt oltalmi körbe tartozó hatóanyag. Egy további előnyös megvalósításban a gyógyszerkészítmény külsőleges gyógyszerforma.

A találmány részletes ismertetése

Jelen találmány tehát egy alanyban a faggyútermelés gátlására és a faggyúmirigy működési rendellenességek kezelésére szolgáló eljárásokra vonatkozik, egy, a fent meghatározott vegyület terápiásan hatékony mennyiségének az alanynak történő beadásával, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetyl] szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

A jelen találmány szerinti hatóanyagok szerkezeti képlete megfelel a fentebb megadott (II) általános képletnek, és az előállításukra szolgáló eljárások megismerhetők az US 5.491.172 [Lee et al., (1996. February 13.)] és ennek a megosztásából származó US 5.633.287 [Lee et al., (1997. May 27.)] számú szabadalmakból, amelyek referenciaként teljes egészükben jelen találmány részét képezik.

A jelen találmány szerinti hatóanyagok szerkezeti képlete megfelel a fentebb megadott (III) általános képletnek, és az előállításukra szolgáló eljárások megismerhetők az US



5.214.206 [Picard et al., (1993. May 25.)] számú szabadalomból, amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A jelen találmány szerinti hatóanyagok szerkezeti képlete megfelel a fentebb megadott (IV) általános képletnek, és az előállításukra szolgáló eljárások megismerhetők az US 5.245.068 [Picard et al., (1993. September 14.)] számú szabadalomból, amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A jelen találmány szerinti hatóanyagok szerkezeti képlete megfelel a fentebb megadott (V) általános képletnek, és az előállításukra szolgáló eljárások megismerhetők az US 5.254.715 [Picard et al., (1993. Oktober 19.)] számú szabadalomból, amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A jelen találmány szerinti hatóanyagok szerkezeti képlete megfelel a fentebb megadott (VI) általános képletnek, és az előállításukra szolgáló eljárások megismerhetők az US 5.198.466 [Picard et al., (1993. March 30.)] számú szabadalomból, amely referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

Azokat a kis, 1000 amu-nél kisebb molekulatömegű vegyületeket, amelyek szerkezeti képlete megfelel a fenti (I) általános képletnek, de kívül esnek a (II)-től (VI)-ig terjedő általános képletek szerinti szerkezeti jellemzőkön, a szakember a fent bemutatott referenciahelyek által megadottakkal analóg eljárásokkal előállíthatja.

A [(2,4,6-triizopropil-fenil)-acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere, generikus nevén az „Avasimibe” megismerhető az US 5.491.172 és az US 5.633.287 számú szabadalmi



bejelentésekből, ahol az a szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter alternatív kémiai néven szerepel. Az avasimibe szerkezetét a (VII) képlet mutatja be.

Azok az (I)- től (VI)-ig terjedő általános képlet szerinti vegyületek, amelyek bázikus karkterűek, különböző szervetlen és szerves savakkal a sók széles választékát adják. Példaként azok a savak alkalmazhatók gyógyszerészetileg elfogadható sók képzésére a találmányban, amelyek nem toxikus sav addíciós sókat képeznek, azaz olyan sókat, amely gyógyszerészetileg elfogadható aniont tartalmaznak mint például a hidroklorid, hidrobromid, nitrát, szulfát, biszulfát, foszfát, savas foszfát, acetát, laktát, citrát, savas citrát, tartarát, bitartarát, szukcinát, maleát, fumarát, glukonát, szakkarát, benzoát, metánszulfonát, etánszulfonát, benzolszulfonát, p-toluolszulfonát és pamoát (azaz 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát)) sók.

Bár az ilyen sóknak gyógyszerészetileg elfogadhatónak kell lenniük ahhoz, hogy állatoknak és embereknek beadhassuk ezeket, mégis gyakran kívánatos a gyakorlatban, ha a reakcióelegyből a hatóanyagokat gyógyszerészetileg nem elfogadható só formájában izoláljuk, amelyet később könnyen visszaalakíthatunk szabad bázissá lúgos reagens alkalmazásával, majd ezután ezt a szabad bázist átalakítjuk gyógyszerészetileg elfogadható sav addíciós sóvá. A jelen találmány szerinti bázikus hatóanyagok sav addíciós sóját elkészíthetjük úgy, hogy a bázikus vegyületet vizes oldószeres közegben vagy megfelelő szerves oldószerben, például metanolban, etanolban vagy egy aprotikus oldószerben reagáltatjuk a választott ásványi vagy szerves sav lényegében azonos vagy főlegben lévő mennyi-



ségével. Az oldószer óvatos elpárologtatásával vagy kicsapással azonnal megkapjuk a kívánt szilárd halmazállapotú sót.

Azok a hatóanyagok, amelyek savas jellegűek, különböző gyógyszerészetileg elfogadható kationokkal bázikus sókat képeznek. Azokat a bázisokat alkalmazhatjuk reagensként a találmány szerinti gyógyszerészetileg elfogadható bázikus sók képzésére, amelyek nem toxikus bázikus sókat képeznek a savas jellegű hatóanyagokkal. Ilyen nem toxikus bázikus sók származtathatók le az olyan gyógyszerészetileg elfogadható kationokból, mint például a nátrium, kálium, kalcium, magnézium és a többi. Alkalmazható aminok például a N,N'-dibenzil-etiléndiamin, klórprokain, kolin, dietanol-amin, diciklohexil-amin, etiléndiamin, N-metil-glukamin és a prokain [lásd például Berge, S.M. et al., „Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. (1977) 66:1]. A találmány egyik megvalósítása szerint ezeket a sókat könnyen elkészíthetjük oly módon, hogy a megfelelő savas vegyületeket a kívánt, gyógyszerészetileg elfogadható kationok vizes oldatával kezeljük, majd a kapott oldatot beszárítjuk az oldószer elpárologtatásával, előnyösen csökkentett nyomáson. Alternatív megoldásként a sóképzést kivitelezhetjük a savas vegyület alacsony szénatomszámú alkoholos oldatának és a kívánt lúgos fém alkoxidnak azelegyítésével, majd a kapott oldatnak a fentebb leírtak szerinti beszárításával. Mindkét esetben előnyös, ha a reagensekből sztöchiometrikus mennyiségeket alkalmazunk, hogy biztosítsuk a reakció tökéletes lezajlását és a kívánt végtermék maximális kinyerését.

A találmány szerinti vegyületek a bennük lévő aszimmetrikus központok miatt különböző sztereokémiai formában létezhetnek. A jelen találmány magában foglalja a vegyületek bárme-



lyik sztereoizomerjének, valamint ezek keverékeinek (beleértve a racém keverékeket is) alkalmazását.

A jelen találmány szerinti vegyületek nem szolvatált és szolvatált formában egyaránt létezhetnek, beleértve a hidratált formát is. Általában a szolvátok, beleértve a hidrátokat is, egyenértékűek a nem szolvatált formákkal, és a jelen találmány ezek mindegyikének alkalmazását magában foglalja.

A szakember számára egyértelműen következik a találmányból, hogy az alább felsorolásra kerülő adagolási formák egyaránt tartalmazhatják hatóanyagként a fentebb megadott (I) általános képlet szerinti vegyületeket vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóit vagy szolvátjait.

A jelen találmány szerinti vegyületek elkészíthetők és beadhatók a külsőleges, orális és parenterális módok széles választéka szerint, bár a találmány szerinti vegyületeket előnyösen külsőleges alkalmazásra dolgoztuk ki.

A külsőleges gyógyszerformák magukban foglalják a szakterületen jól ismert összes típust, mint például a gélek, krémek, borogató folyadékok, oldatok, kenőcsök, zselék, paszták, balsamok és hasonlóak. Külsőleges készítményt előállíthatunk egy vagy több filmképző anyag és a hatóanyag összekeverésével akár finomra őrölt részecskék formájában, akár oldatként. A filmképző anyagok a szakterületen jól ismert segédanyagok, például a sztearil-alkohol, cetil-alkohol, propilénlikol, glicerin, karboximetilcellulóz, hidroxietilcellulóz és hasonlóak. Ezeket a külsőleges gyógyszerkészítményeket jellemzően közvetlenül a bőrön alkalmazhatjuk azon a helyen, ahol a kezelésre szoruló állapot, betegség, működési rendellenesség vagy tünet egyértelmű. A külsőleges készítményeket a hajas fejbőrön is alkal-



mazhatjuk bármilyen korábban felsorolt gyógyszerformában, vagy samponként vagy hajöblítőként.

A jelen találmány szerinti hatóanyagok külsőleges alkalmazásához felhasználható vivőanyagok vizes vagy alkoholos-vizes oldatok, O/V vagy V/O típusú emulziók, emulziós gélek vagy kétfázisú rendszerek. Előnyösen a találmány szerinti gyógyszerkészítmény borogató folyadék, krém, tej, gél, maszk, mikrogömb-, nanogömb- vagy vezikuláris diszperzió. A vezikuláris diszperziók esetén a vezikulumok falát ionos vagy nem ionos, vagy ezek keverékéből álló lipidek alkotják. Külsőleges készítményekre mutat be példákat más publikációkhoz hasonlóan a Remington's Pharmaceutical Sciences 18. kiadása (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Egy külsőleges alkalmazásra szolgáló gél alakú készítmény például karboxivinil polimereket vagy gélképző szerek keverékét tartalmazza a hatóanyaggal kombinációban. Kereskedelmi forgalomban elérhető karboxivinil polimerek a CarbopolTM934, 940 és 941 (Goodrich Chemicals USA). A találmánnyal összefüggésben a gélképzés segédanyagai lehetnek például a kis szénatomszámú alkoholok, mint a metanol, etanol, izopropanol és a butanol; és a kis szénatomszámú, 2-6 szénatomos alkilénlikolok, például az etilénlikol, propilénlikol és a butilénlikol. A glicerín és a 200-2000 átlagos molekulatömegű polietilénlikolok szintén alkalmazhatók glikolként. A kis szénatom számú alkanolokat előnyösen a teljes mennyiség %-ában kifejezett 10-50 tömeg%-os, a vizet 30-60 tömeg%-os, a polihidro-alkoholokat 5-40 tömeg%-os mennyiségben alkalmazhatjuk.

A fentebb említett filmképzőkön kívül számos egyéb összetevőt alkalmazhatunk a jelen találmány szerinti, külsőleges



alaklmazásra szánt gyógyszerkészítményekben a terápiás hatékonyság és a stabilitás növelésére. Ezek közé tartoznak más, a faggyútermelődést gátló vagy a faggyúmirigy működési rendellenesség kezelésére alkalmazható vegyületek amelyek már ismertek szakterületen, illetve amelyeket a jövőben feltalálnak. A jelen találmány a fentebb meghatározott hatóanyagok közül kettőnek vagy többnek egy gyógyszerkészítménybe történő formulálására is vonatkozik. Egyéb alkotórészeket is alkalmazhatunk, például adsztringenseket, szappanokat, detergenseket, felületaktív anyagokat, antiszeptikumokat (például benzilalkoholt), megfelelő, a bőrön át történő felszívódást fokozó szereket (például dietil-szebekátot) és hasonlókat, pH stabilizálókat, antioxidánsokat és antimikrobás szereket. Ezek a segédanyagok a szakterületen jól ismertek. A külsőleges készítmények egyéb összetevőket is tartalmazhatnak, például viszkozitás-fokozó szereket mint a természetes vagy szintetikus gumik, gyanták, a metilcellulóz, a nátrium-karboximetilcellulóz és egyéb, jól ismert szuszpendáló- és emulgeáló szereket, valamint illatosító és színező anyagokat.

Bár előnyös a külsőleges alkalmazás, a jelen találmány szerinti hatóanyagot injekció formában is beadhatjuk, azaz intradermálisan, intravénásan, intramuszkulárisan, intrakután, szubkután, intraduodenálisan vagy intraperitoneálisan. A találmány szerinti hatóanyagokat inhalációs módon is beadhatjuk, például intranazálisan; vagy transzdermálisan, például tapasz formájában.

A hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény előállításához gyógyszerészetileg elfogadható, akár szilárd, akár folyékony halmazállapotú, segédanyagokat alkalmazhatunk. Szilárd gyógyszerkészítmények a porok, tabletták, pilulák, kapszulák,



zsákocskák, kúpok és a diszpergálható granulátumok. Szilárd vivőanyagként egy vagy több anyagot alkalmazhatunk, amely egyben oldószerként, ízesítő anyagként, szolubilizáló szerként, síkosítóként, szuszpendáló szerként, kötőanyagként, tartósítóként, tablettá szétesést elősegítő szerként vagy kapszulázó anyagként is viselkedhet. A porokban a vivőanyag egy finomra elosztott szilárd anyag, ami keveréket alkot a hatóanyag finomra elosztott porával. A tablettákban a hatóanyagot megfelelő mennyiségben összekeverjük a megfelelő kötési tulajdonságokkal rendelkező vivőanyaggal, majd a kívánt méretre és alakra préseljük.

A porok és tabletták előnyösen 5-70 % hatóanyagot tartalmaznak. Alkalmas vivőanyag lehet például a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakanta, metilcellulóz, nátrium-karboximetilcellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, a kakaóvaj és hasonló. Az „előállítás” kifejezés alatt a hatóanyagnak a kapszulázó segédanyaggal mint vivőanyaggal való formulálását értjük, amelynek eredményeként olyan kapszulát kapunk, amelyben a hatóanyag egymagában vagy más vivőanyagokkal együtt egy vivőanyag belsejében, azzal szoros kapcsolatban található. Ehhez hasonlóan a találmány a zsákocskákra és a szögletes tablettákra is vonatkozik. A tabletták, porok, kapszulák, pilulák, zsákocskák és a szögletes tabletták szilárd gyógyszerformaként orális beadásra alkalmasak.

A kúpkészítéshez először megolvasztjuk az alacsony olvadáspontú viaszt, például a zsírsav gliceridek keverékét vagy kakaóvaját, majd az olvadékba keveréssel homogénre belediszpergáljuk a hatóanyagot. Az olvadt homogén keveréket



ezután megfelelő méretű öntőformákba öntjük, majd hagyjuk kihűlni, és megszilárdulni.

Folyékony gyógyszerformák az oldatok, szuszpenziók és az emulziók, például a vizes vagy a vizes-propilénglikolos oldatok. Parenterális injekció céljára vizes-propilénglikolos oldatban folyékony, oldott gyógyszerkészítményeket készítünk.

Az orálisan alkalmazható vizes oldatok előállítása során a hatóanyagot feloldjuk vízben, és kívánt esetben ehhez az oldathoz megfelelő színező, ízesítő anyagokat, stabilizáló és sűrítő szereket adunk. Az orálisan alkalmazható vizes szuszpenziók előállítása során a finoman elosztott hatóanyagot viszkózus segédanyag, például természetes vagy szintetikus gumik, gyanták, metilcellulóz, nátrium-karboximetilcellulóz és más jól ismert szuszpendálószerke jelenlétében vízben eldiszpergáljuk.

A találmány olyan szilárd gyógyszerformákra is vonatkozik, amelyeket röviddel az alkalmazásuk előtt az orális beadáshoz folyékony formájúvá alakítunk át. Ilyen folyékony formájú készítmények az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Ezek a gyógyszerkészítmények a hatóanyagon kívül tartalmazhatnak még színező, ízesítő anyagokat, stabilizáló szereket, puffereket, természetes és mesterséges édesítőket, diszpergáló szereket, sűrítő és szolubilizáló anyagokat és hasonlókat.

A gyógyszerkészítmény előnyösen adagolt gyógyszerforma. Az adagolt gyógyszerformában a gyógyszerkészítményt a hatóanyag meghatározott mennyiségét tartalmazó egységekre osztjuk. Az adagolt gyógyszerforma lehet egy csomagolt gyógyszerkészítmény, amelyben a csomagolás a gyógyszerkészítmény adott mennyiségét tartalmazza, például csomagolt tabletták, kapszulák, üvegcsékbe vagy ampullákba töltött porok. Az adagolt gyógyszerforma lehet maga a kapszula, tablettá, ostya



vagy szögletes tablettá vagy ezek adott mennyisége becsomagolva.

Annak a meghatározására, hogy mi képezi a „hatásos mennyiséget”, a „terápiásan hatásos mennyiséget”, a „faggyútermelődést gátló mennyiséget”, a „faggyúmirigy működési rendellenességet gátló mennyiséget”, az „aknét gátló mennyiséget”, az „AFAT gátló mennyiséget” vagy az „AFAT/ACAT gátló mennyiséget” a kezelő orvosnak a publikált klinikai vizsgálatok ismeretében számos tényezőt kell figyelembe vennie, beleértve a beteg életkorát, nemét, testtömegét és általános állapotát éppen úgy, mint a kezelt betegség, működési rendellenesség vagy állapot típusát és súlyosságát, és azt a körülményt is, hogy a kezelésre szoruló alany milyen egyéb gyógyszereket szed. Mint ilyen, a beadott mennyiség beletartozhat az alább ismertetett tartományokba vagy koncentrációkba, de különbözhet is azoktól, azaz kisebb vagy nagyobb lehet azoknál attól függően, hogy melyek az adott alany igényei, milyen súlyos az állapota, és milyen konkrét gyógyszerkészítménnyel kezelik. A szakember számára nem jelent gondot annak a meghatározása, hogy egy konkrét esetben mi a megfelelő adagolás. Általában a kezelést az adott vegyület optimális tartománya alatti kisebb adagokkal kezdhetjük. Ezután az adagokat fokozatosan, kis növekményekkel emeljük addig, míg az adott körülmények közötti optimális hatást elérjük. A kényelem kedvéért, ha ez kívánatos, a teljes napi adagot szétoszthatjuk részadagokra, és úgy adagolhatjuk.

A terápiában a faggyútermelődést gátló szerként vagy a faggyúmirigy működési rendellenesség kezelésére használt hatóanyagot a jelen találmány szerinti eljárásokkal alkalmazva 1-100 mg/ttkg/nap kezdő dózisban adagolhatjuk. Mint ilyen, a ha-



tóanyag „terápiásan hatásos mennyisége”, „faggyútermelődést gátló mennyisége”, „faggyúmirigy működési rendellenességet gátló mennyisége”, „aknét gátló mennyisége”, „AFAT gátló mennyisége” vagy az „AFAT/ACAT gátló mennyisége” általában a körülbelül 0,1 mg/ttkg/nap-tól a körülbelül 100 mg/ttkg/nap-ig terjedő tartományban lesz. A napi adag előnyösen a körülbelül 10 mg/ttkg/nap-tól a körülbelül 75 mg/ttkg/nap-ig terjedő tartományban van. A „körülbelül” kifejezést jelen találmányban a hatóanyag olyan mennyiségére használjuk, ami a szám szerint megadott érték ± 10 %-ot jelent.

Másik lehetőségként, külsőleges alkalmazás esetén a hatóanyag „terápiásan hatásos mennyisége”, „faggyútermelődést gátló mennyisége”, „faggyúmirigy működési rendellenességet gátló mennyisége”, „aknét gátló mennyisége”, „AFAT gátló mennyisége” vagy az „AFAT/ACAT gátló mennyisége” a külsőleges készítményben százalékosan kifejezve a körülbelül 0,1 tömeg%-tól a körülbelül 50 tömeg%-ig terjedő, előnyösebben a körülbelül 0,5 tömeg%-tól a körülbelül 10 tömeg%-ig terjedő és legelőnyösebben a körülbelül 1,0 tömeg%-tól a körülbelül 5,0 tömeg%-ig terjedő tartományban lehet.

A gyógyszerkészítmény alkalmazható egy, a kezelő orvos által előírt, az alkalmazások számát és a kezelés idejét előre meghatározó adagolási rend szerint, az adagolási rendet szükség szerint az alany kezelésre való reagálásához igazítva. Másik lehetőségként a kezelt alany „igény szerint” is alkalmazhatja a gyógyszerkészítményt, befejezve az adagolást, amikor a konkrét állapot, működési rendellenesség, betegség, vagy ezek tünete visszafejlődik, vagy más módon jut el egy kielégítő végző stádiumba.



A továbbiakban példákat mutatunk be a jelen találmány szerinti vegyületet tartalmazó konkrét gyógyszerkészítményekre.

Példa egy külsőleges gél gyógyszerkészítmény előállítására:

1.TÁBLÁZAT

külsőleges gél:

<u>összetevők</u>	<u>tömeg</u>
hatóanyag	0,50
propilénlikol	20,00
etanol	20,00
karboxivinil polimer (Carbomer 940 TM)	1,00
hidroxietilcellulóz	0,40
benzil-alkohol	1,00
nátrium-hidroxid 1N	pH 6-ra
desztillált víz	q.s.

A nátrium-hidroxid kivételével az összetevőket összekeverjük, hogy egy homogén diszperziót kapjunk. A nátrium-hidroxid hozzáadásával a keverék gélesedik, és létrejön belőle egy alkalmazásra kész félfolyékony gyógyszerkészítmény.

Példa egy külsőleges krém gyógyszerkészítmény előállítására:

2. TÁBLÁZAT

külsőleges krém

<u>összetevők</u>	<u>tömeg%</u>
hatóanyag	0,50
szterainsav	7,00

sztearil-alkohol	5,00
cetil-alkohol	2,00
glicerín	10,00
nátrium-laurilszulfát	1,00
propil-paraben	0,05
metil-paraben	0,25
dinátrium-edetát	0,05
desztillált víz	q.s.

Az első 4 összetevőt felmelegítjük kb. 70 °C hőmérsékletűre, hogy egy homogén olvadékot kapjunk. A többi összetevőt összekeverjük, felmelegítjük kb. 75 °C-ra, és keverés mellett a korábban elkészített olvadékhoz adjuk. Az így nyert emulziót ezután homogenizáljuk, és lehűtjük, hogy sima krémet kapjunk.

Példa egy külsőleges folyadék gyógyszerkészítmény előállítására:

3.TÁBLÁZAT

külsőleges borogató folyadék

<u>összetevők</u>	<u>tömeg%</u>
hatóanyag	0,50
gliceril-monosztearát	1,00
izopropil-palmitát	4,00
polietilén-glikol 400-disztearát	2,00
glicerín	10,00
metil-paraben	0,10
nátrium-cetilszulfát	5,00
desztillált víz	q.s.

Az első 4 összetevőt összekeverjük, és felmelegítjük kb. 70 °C hőmérsékletűre, ezután keverés mellett a többi összetevő szintén kb. 70 °C-os keverékéhez adjuk. Az így kapott emulziót kellőképpen homogenizáljuk, és lehűtjük, hogy sima, fehér önthető borogató folyadékot kapjunk.

Példa egy külsőleges oldat gyógyszerkészítmény előállítására:

4. TÁBLÁZAT

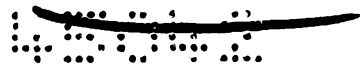
külsőleges oldat

<u>összetevők</u>	<u>tömeg%</u>
hatóanyag	0,50
propilén-glikol	20,00
etanol	50,00
benzil-alkohol	1,00
dinátrium-edetát	0,01
propil-gallát	0,10
citromsav	0,20
nátrium-hidroxid 1N	pH 6-ra
desztillált víz	q.s.

A nátrium-hidroxid kivételével minden összetevőt összekeverünk, és az így keletkező oldat pH-ját az 1N nátrium-hidroxiddal beállítjuk 6-ra. Így egy szabadon folyó, gyorsan száradó külsőleges oldatot kapunk.

Az itt bemutatott külsőleges gyógyszerkészítmények példák a hatóanyagok jellegzetes gél, krém, folyadék és oldat gyógyszerformáira a faggyúmirigy működési rendellenességek kezelésére. Egyéb, tetszés szerinti anyagok adhatók a gyógyszerkészítményekhez, vagy megváltoztatható az összetevők aránya a gyógyszerkészítmények kozmetikai elfogadhatóságá-





nak fokozására. Ezen felül a módosítások célja a gyógyszerkészítmény egy adott hatóanyaghoz való igazítása is lehet, például a szolubilizáltság vagy a fizikai-kémiai stabilitás biztosítása. Tetszés szerinti összetevő lehet egy viszkozitást beállító szer, például valamilyen cellulóz, lágyító olajok, például ásványi olaj vagy glicerid, nedvesítőszer, például valamilyen poliol, koszolvens, például az izopropil-alkohol vagy az aceton, anionos-, kationos- vagy nem ionos emulgens, tartósítószer, antioxidáns, opálosító szer, színező vagy illatanyag.



Példa egy orális tabletta gyógyszerkészítmény előállítására:

5. TÁBLÁZAT

orális tabletta

<u>összetevők</u>	<u>mennyiség (mg)</u>
hatóanyag	25
laktóz	50
kukoricakeményítő (száraz)	10
kukoricakeményítő (paszta)	10
magnézium-sztearát (1%)	5
<u>a teljes mennyiség</u>	<u>100</u>

Homogénre összekeverjük a hatóanyagot, a laktózt és a száraz kukoricakeményítőt. A kukoricakeményítő paszta készítéshez a kukoricakeményítőt elszuszpendáljuk 200 ml vízben, és keverés mellett fölmelegítjük, hogy pasztát kapjunk. Ezt a pasztát alkalmazzuk a porkeverék granulálásához. A nedves granulátumot áttörjük egy 2,38 mm lyukbőségű szitán, és 80 °C-on megszáritjuk. A száraz granulátumot összekeverjük 1% magnézium-sztearát csúsztató anyaggal, és tablettává préseljük.

Ilyen tablettákat beadhatunk egy betegnek, például egy embernek naponta háromszor vagy négyszer a faggyúmirigy működési rendellenesség kezelésére.

Példa egy orális oldat gyógyszerkészítmény előállítására:

6. TÁBLÁZAT

orális oldat

összetevők	tömeg%
hatóanyag	2,0
etil-alkohol	10,0
benzil-alkohol	1,0
borsmenta aroma	0,2
vanillin	0,2
Polysorbate 40	0,1
szacharóz	50,0
tisztított víz	q.s.

Az összetevőket homogén oldattá keverjük.

Egy vegyület AFAT vagy együttesen az AFAT és az ACAT gátló hatását szakterületen ismert, standard eljárásokkal határozhatjuk meg. Például egy vegyület ACAT gátló képességét megmérhetjük az US 5.491.172 számú szabadalmi bejelentésben ismertett in vitro módszerrel, amit még részletesebben bemutat Field, F. J. és Salone, R. G. cikke a Biochemica et Biophysica 712:557-570. oldalain. Ez az eljárás a vizsgálati anyagnak a koleszterin olajsavas acilezésére gyakorolt gátló hatását méri oly módon, hogy megméri az izotóppal jelzett olajsav reakciójából nyert, izotóppal jelzett koleszterin-oleát mennyiségét egy patkány máj mikroszomákat tartalmazó szövet-



preparátumban. Kolattukudy, P. E. and Rogers, L., Lipid. Res. 27:404-411., (1986) cikkében AFAT gátlás vizsgálati módszert ismeretet.

A következőkben példaként bemutatunk egy vizsgálati módszert, amivel megállapítható, hogy a vizsgálati anyag az AFAT-ot vagy az ACAT-ot, vagy mindkettőt gátolja-e:

I. Mikroszóma preparálás

AFAT tartalmú mikroszómákat egerek fitymamirigyéből (preputium) nyertünk, ACAT tartalmú mikroszómákat pedig egerek májából izoláltunk az alábbi módon:

A) Oldatkészítés

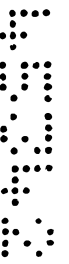
1. Mosó-puffer (300 mmól szacharóz, 5 mmól DTT) 102,7 g szacharóz + 0,77 g ditiotreitol (DTT) + víz, hogy az össztérfogat 1 l legyen.
2. Homogenizáló puffer (mosó-puffer leupeptinnel és etilénlikol-bisz(β -aminoetil-éter)tetra-ecetsav [EGTA]). Ugyanolyan mosó-puffert készítettünk, mint fentebb 25 mg leupeptin és 380 mg EGTA tartalommal.
3. Foszfát puffer (0,2 mól, pH 7,4). 100 ml 1M KH_2PO_4 -ot elegyítettünk 100 ml 3M K_2HPO_4 -tal, és vízzel feltöltöttük 1000 ml-re. Meghatároztuk a pH-t, majd beállítottuk 7,4-re 0,1N H_3PO_4 vagy 0,1N KOH alkalmazásával.

B) Mikroszóma izoláció

1. Kivettük az egerből a fitymamirigyet (PG) vagy a májat a következő eljárással: az egeret éterrel elaltattuk, eltávolítottuk belőle a PG-t vagy a májat, és jéghideg mosó-puffert tartalmazó főzőpohárba tettük.



2. Olyan hamar, amennyire ez lehetséges volt, a PG-ket vagy a májat egy Potter-Elvehjem homogenizálóval 15 ml homogenizáló pufferrel elhomogenizáltuk. A homogenizálót egy kis jeges fürdőben tartottuk. A homogenizáló forgódugattyúját addig működtettük, amíg az 10 alkalommal elérte a cső alját.
3. Homogenizáló pufferrel kiegészítettük a térfogatot 200 ml-re.
4. A homogenizátumot jeges vízfürdőben lévő, 15x100 mm-es sorvall csövekbe öntöttük. Minden egyes cső 13,5 ml-t tartalmazott a jelzésig töltve.
5. A Sorvall centrifugát 15 percen át, 5 °C hőmérsékleten 10.000 fordulat/perc fordulatszámmal (12.000xg) működtettük.
6. Spatula lapjával leszedtük a csövekben lévő folyadék tetején lebegő zsírt, és a felülúszót tiszta csövekbe öntöttük.
7. Megismételtük az 5. majd a 6. lépést.
8. Óvatosan leöntöttünk a felülúszóból annyit, amennyit csak a csövek alján lévő szövettörmelék üledékének fölkeverése nélkül lehetséges volt 50 Ti vagy 60 Ti Beckman Ultracentrifuga csövekbe. A csöveket jeges vízfürdőben tartottuk.
9. A Beckman ultracentrifugával 105.000xg-vel 1 órán át, 14 °C-on centrifugáltuk a mintákat.
10. Félretettük a felülúszót.
11. Jeges vízfürdőn a csövek felébe 1 ml 0,2M K_3PO_4 puffert (pH 7,4) töltöttünk. Egy teflon bottal lekapartuk az egész pelletet, és áttettük egy 15 ml-es homogenizálóba. A csövet kimosztuk 1 ml pufferrel, és a mosófolyadékot belöntöttük egy olyan csőbe, amelyik pelletet tartalmazott, de puffert nem. Kézzel óvatosan homogenizáltuk.
12. A mintákból egyforma mennyiségeket öntöttünk Cryovial üvegekbe (NalgeneTM), és folyékony nitrogénben tároltuk. A mikroszómák így legalább 2 éven át aktívak maradnak.



13. A homogenizátum protein tartalmát Lowry-féle módszerrel határoztuk meg. Felhígítottunk 20 µl-t 180 µl élettani konyhasó oldattal, és megmértünk 2x10 µl-t és 2x20 µl-t.

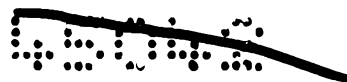
Megjegyzés: a K_3PO_4 kicsapódást okoz a Lowry eljárás során (Lowry et al., J. Biol. Chem. (1951) 193:265-275). A kívánt protein koncentráció 20 mg/ml patkány vagy egér PG mikroszóma.

C) A mikroszómák jelölése

$3,7 \times 10^{14}$ Bq $[4-^{14}C]$ koleszterint vagy $[1-^{14}C]$ hexadekanolt feloldottunk 0,1 ml 2-propanolban. A $[4-^{14}C]$ koleszterinnel jelölt mikroszómákat (ACAT vizsgálathoz) vagy a $[1-^{14}C]$ hexadekanollal jelölt mikroszómákat (AFAT vizsgálathoz) a következőképpen állítottuk elő: egy üvegnyi mikroszóma alapanyagot felhígítottunk szacharóz pufferrel, hogy a protein koncentráció 4mg/ml legyen. Ezután minden ml-nyi hígított mikroszóma oldathoz beinjektáltunk 2,5 µl-t a 2-propanol oldatban lévő $[4-^{14}C]$ koleszterinből vagy $[1-^{14}C]$ hexadekanolból.

II. ACAT/AFAT vizsgálat

A vizsgálandó vegyület dimetilszulfidos (DMSO) oldatából 5 µl-t adagoltunk 2 db 110x117 mm méretű, kónikus aljú polipropilén csőbe. A kontrollokba és a vak mintákba csak DMSO-t töltöttünk. Ezután minden csőbe beleöntöttünk 100 µl 1%-os metil-β-ciklodextrint szacharóz pufferben (300 mmól szacharóz, 40 mmól KH_2PO_4 , 50 mmól KCl, 30 mmól EDTA, pH 7,4), valamint 20 µl $[4-^{14}C]$ koleszterinnel (az ACAT vizsgálatához) vagy $[1-^{14}C]$ hexadekanollal (az AFAT vizsgálatához) jelölt mikroszóma szuszpenziót. A vizsgáló csöveket 37 °C-os rázó vízfürdőben inkubáltuk 30 percen át. A reakciókat 10 µl 300 µmól oleoil koenzim A-t tartalmazó szacharóz puffer hozzáadá-



sával indítottuk be, kivéve a vak próbákat, amelyekbe csak szacharóz puffert adagoltunk. A reakciókat 3 perccel az oleoil koenzim A beadása után 10 µl 0,5 %-os H₂SO₄ kioltó oldat hozzáadásával leállítottuk. A végtermék képződést úgy határoztuk meg, hogy a savanyított oldatból 40 µl-t Whatman LK6D szilika gél TLC lemezek pre-abszorbens felületére vittünk át, amelyeket 5 perc alatt forró melegítő lemezen megszáritottunk, majd trimetilpentán/dietiléter/ecetsav 75:25:2 arányú elegyében előhívtuk. A radioaktívan jelzett szubsztrátot és az észter termékeket tartalmazó sávokat foszforimaging eljárással meghatároztuk, és megmértük. A keletkezett észter frakció mennyiségét az adatokból az $E/(E+A)$ képlet alapján számoltuk ki, amely képletben E jelentése az észter sáv intenzitása, A jelentése az alkohol sáv intenzitása. A százalékos gátlás mértékét az $(X_c - X_t)/X_c \times 100$ képlet alkalmazásával számoltuk ki, amely képletben X_c jelentése a gátlószer nélkül képződött észter frakció, X_t jelentése a gátlószer jelenlétében képződött észter frakció. Azt a gátlószer koncentrációt, amelyen a gátlószer éppen 50 %-os gátló hatást fejt ki (IC_{50}), úgy számoltuk ki, hogy az adatokat a nem-lineáris legkisebb négyzetek módszerével az $Y = 100/[1+(X/C)^b]$ logisztikus függvényhez illesztettük, amely képletben Y jelentése a százalékos gátlás értéke, X jelentése a gátló anyag koncentrációja, C jelentése az IC_{50} és b egy független illesztő paraméter.

Minden egyes vegyületnél igaz, hogy a viasz-észter szintézis gátlásában és a koleszterin-észter szintézis gátlásában mutatkozó különbség arra utal, hogy különböző enzimek működése felelős a viasz-észter szintéziséért és a koleszterin-észter szintéziséért.



A vegyületek faggyútermelődést gátló hatékonyságának meghatározására a szakterületen ismert standard eljárások alkalmazhatók. Például egy vegyület faggyútermelődést gátló hatékonyságát meghatározhatjuk a faggyúmirigyek visszafejlődésének fénymikroszkópos észlelésével, amely a bőrön alkalmazott vegyület hatására alakul ki. A vizsgált anyag hatására a faggyútermelődésben bekövetkező változásokra vonatkozó egyéb eljárások megismerhetők az US 4.224.950 [Bore et al., (1980) September 30.]; US 4.480.921 [Lévêque et al., (1984) November 6.]; US 4.981.145 [Goldstein, (1991) January 1.] és az US 6.133.326 [Mayne, (2000) October 17.] szabadalmi bejelentésekből. A faggyútermelődés gátlásának más vizsgálati módszereit ismerteti a JP 99.132.712 [(1999) May 13.]; JP 97.191.066 [(1997) July 16.]; JP 96.250.184 [(1996) September 20.], JP 96.171.643 [(1996) June 12.] és JP 9675389 [(1996) March 6.]

Valamennyi fentebb idézett szabadalom, szabadalmi bejelentés és publikáció referenciaként teljes egészében jelen találmány részét képezi.

A jelen találmány oltalmi körét nem korlátozzuk a bejelentésben leírt jellemző megvalósításokra, mivel azokat a találmány jellegzetes szempontjai egyszeri szemléltetésének szántuk, hanem a funkcionálisan egyenértékű eljárások és összetevők is a találmány oltalmi körén belül esnek. Valójában a találmány azokon felüli különféle módosításai is, amiket bemutatunk, és leírtunk a bejelentésben, és amelyek a szakember számára nyilvánvalóan következnek a leírtakból, a találmány szabadalmi igénypontokban megfogalmazott oltalmi körén belül esnek.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás egy alanyban a faggyútermelődés gátlására, amely eljárás során az alanynak beadjuk az (I) általános képlet szerinti, az emlős AFAT enzim acil-koenzim A:zsíralkohol aciltranszferáz aktivitását gátló vegyület terápiásan hatékony mennyiségét, amely általános képletben R jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy benzilcsoport; vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropilfenil)acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a (II) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját alkalmazzuk, amely általános képletben:

X és Y jelentése oxigén-, kén-, nitrogénatom és egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport, amely általános képletben „n” jelentése egy 1-től 4-ig terjedő egész szám, valamint R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkoxi-, hidrox-, aciloxi-, cikloalkilcsoport, kivánt esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy R' és R'' együttesen egy spirocikloalkil- vagy karbonilcsoportot alkot, azzal a megkötéssel, hogy amikor X és Y jelentése egyaránt egy $-(CR'R'')_n$ - általános képletű csoport, amelyben R' és R'' jelentése hidrogén, „n” értéke pedig 1, akkor R₁ és R₂ jelentése arilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül:



a) fenil- vagy fenoxicsoport, amelyek bármelyike szubsztituálatlan vagy 1-5 db szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxicsoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú –COOalkilcsoport és egy $-(CH_2)_pNR_3R_4$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p” jelentése 0 vagy 1, R_3 és R_4 mindegyikének jelentése pedig hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

b) szubsztituálatlan vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport, amely szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, hidroxil-, fenoxicsoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, –COOH csoportot, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú –COOalkilcsoport és egy $-(CH_2)_pNR_3R_4$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p”, R_3 és R_4 jelentése a fent megadottnak felel meg;

c) arilalkilcsoport;

d) 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített vagy 1-3 db kettőskötést tartalmazó alkilcsoport és

e) adamantil- vagy cikloalkilcsoport amelyben a cikloalkil rész 3-6 szénatomos;

azzal a megkötéssel, hogy:

(i) amikor X jelentése $(CH_2)_n$ csoport, Y egy oxigénatom és R_1 egy szubsztituált fenilcsoport, akkor R_2 jelentése egy szubsztituált fenilcsoport;

(ii) amikor Y jelentése oxigénatom, X egy $(CH_2)_n$ csoport és R_2 egy fenil- vagy naftilcsoport akkor R_1 nem lehet egy egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;



(iii) a táblázatban szereplő vegyületek kizártak:

X	Y	R	R ₁	R ₂
CH ₂	O	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	fenilcsoport
CH ₂	O	H	CH ₃	fenilcsoport
CH ₂	O	H	metilbenzolcsoport	izopropilcsoport

(iv) a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropilfenil)acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, amelyben a vegyület a:

szulfaminsav(fenilacetyl)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]acetyl]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetyl]-2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]acetyl]-2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[adamantánacetyl]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]acetyl]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter-nátrium;

szulfaminsav(dekanoil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

szulfaminsav(dodekanoil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;

2,6-bisz(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]metil]szulfonil]benzolacetamid;

2,6-bisz(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]metil]szulfonil]benzolacetamid-nátrium;

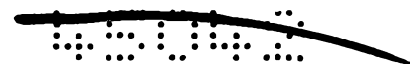
2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]metil]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]metil]szulfonil]karbamát-nátrium;



szulfaminsav(1-oxo-3,3-difenilpropil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav[2,6-diklórfenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav-tarnsz-[(2-fenilciklopropil)-karbonil]-2,6-bisz(1-
-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[2,5-dimetoxifenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav[2,4,6-trimetoxifenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav[2,4,6-trimetilfenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav[2-tiofenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[3-tiofenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[2-metoxifenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(oxofenilacetil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[2-trifluormetilfenil(acetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav(1-oxo-2-fenilpropil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(ciklopentilfenilacetil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(ciklohexilacetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav(difenilacetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav(trifenilacetil)]-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[(1-fenilciklopentil)karbonil]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav(3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;





szulfaminsav(1-oxo-2-fenilbutil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(ciklohexilfenilacetil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav(1-oxo-2,2-difenilpropil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav[(9H-fluoren-9-il)karbonil]-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter;
szulfaminsav(1-oxo-3-fenilpropil)-2,6-bisz(1-metiletil)fenil-
észter;
szulfaminsav[1-oxo-3[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]-2-propenil]-2,
6-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[1-oxo-3[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]propil]-2,6-bisz
(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[(acetiloxi)[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-
-bisz(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[hidroxi[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bisz
(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[fluoro[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bisz
(1-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav(3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bisz(1-metiletil)
fenil-észter-nátrium;
szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bisz(1-
-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[[2,6-bisz(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bisz(1-
-metiletil)fenil-észter;
szulfaminsav[[2,4,6-trisz(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bisz(fenil)
fenil-észter,
valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója és szolvátja.



4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a (III) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját alkalmazzuk, amely szerkezeti képletben:

R jelentése hidrogénatom, egy 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁, R₂, R₃ és R₄ mindegyikének jelentése

a) hidrogénatom;

b) a (b) általános képlet szerinti csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése egy 0-tól 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése egy 0-tól 4-ig terjedő egész szám, azzal a megkötéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;

R₇ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy amikor R₇ jelentése hidrogénatom, akkor R₅ az R₆-tal megegyező csoport;

R₆ jelentése fenil- vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituens lehet például 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil- és –COOH csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú –COOalkilcsoport vagy egy –(CH₂)_qNR₉R₈ általános képletű csoport, amely általános képletben R₉ és R₈ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoport, „q” jelentése pedig 0 vagy 1;

c) egy 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy 1-3 kettőskötéssel rendelkező szénhidrogén;

d) egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyik terminális szénatomja hidroxics csoporttal, egy 1-4 szénatomos, elágazó vagy egyenes láncú –COOalkilcsoporttal vagy egy –NR₉R₈ általános



- képletű csoporttal szubsztituált, amely általános képletben R_9 és R_8 jelentése megfelel a fentebb megadottaknak;
- e) egy $-(CH_2)_pQ$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p” jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő egész szám és „Q” egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fúzionált biciklusos heterociklus amelyik legalább 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kén-atomot tartalmaz legalább az egyik taggyűrűben;
- f) fenil- vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkiltiocsoport, egy $-(CH_2)_qNR_9R_8$ általános képletű csoport lehet, amely általános képletben R_9 , R_8 és „q” jelentése megfelel a fent definiáltaknak vagy hidroxil-, nitro-, trifluormetilcsoport, klór-, fluór- vagy brómatom;
- g) az NR_3R_4 együtt egy monociklusos heterociklust formáz, amely lehet például pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazinocsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy 1 szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet például benzhidrilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy szubsztituált fenilcsoport vagy olyan szubsztituált benzilcsoport, amelyben a szubsztituensek száma 1 és 3 között változhat az aromás gyűrű 2-től 6-os pozíciójáig bármely helyzetben, ilyen szubsztituens lehet például egy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxycsoport, hidroxil-, trifluormetil- nitrocsoport, fluor-, klór vagy brómatom;



h) 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy
 i) R_3 jelentése hidrogénatom és R_4 jelentése 9-fluorenilcsoport;
 azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyik és R_3 és R_4 közül az egyik nem hidrogénatom;
 azzal a megkötéssel, hogy amikor R_1 és R_2 vagy amikor R_3 és R_4 mindegyikének jelentése a (c) általános képletű csoport, akkor R_5 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;
 azzal a további megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropilfenil)-acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, amelyben a vegyület a:

N-[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]-N'-[(didecilamino)sulfonil]urea;

N-[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]-N'-[(didodecilamino)sulfonil]urea;

N-[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]-N'-[(diciklohexilamino)sulfonil]

urea, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója és szolvátja lehet.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás amelyben a (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját alkalmazzuk, amely szerkezeti képletben:

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R jelentése hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R_1 és R_2 mindegyikének jelentése:

a) szubsztituátlan vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatomot, trifluormetil-, -COOH csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoport és $-(CH_2)_pNR_3R_4$ általános képletű csoport,



amely általános képletben „p” jelentése 0 vagy 1, R_3 vagy R_4 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

b) szubsztituátlan vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport, amely szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, $-\text{COOH}$ csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú $-\text{COOalkil}$ csoport és $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p”, R_3 és R_4 jelentése a fent megadottnak felel meg;

c) a (d) általános képletű csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám azzal a megkötéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy amikor R_5 jelentése hidrogénatom, akkor R_6 jelentése megegyezik az R_7 csoport jelentésével;

R_7 jelentése fenilcsoport vagy egy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituens lehet például 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, $-\text{COOH}$ csoport, 1-4 szénatomos alkil láncot tartalmazó $-\text{COOalkil}$ csoport vagy $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$ általános képletű csoport, amely általános képletben p, R_3 és R_4 jelentése a fent megadottnak felel meg;

d) egy $-(\text{CH}_2)_s\text{Q}$ általános képletű csoport, amely általános képletben „s” jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő egész szám és „Q”

egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fúzionált biciklusos heterociklus amelyik legalább 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kén-atomot tartalmaz legalább az egyik taggyűrűben; vagy

e) 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített vagy 1-3 db kettőskötést tartalmazó szénhidrogén;

azzal a megkötéssel, hogy

(i) R_1 vagy R_2 valamelyike fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport, és

(ii) a táblázatban szereplő vegyületek kizártak:

R_1	R_2
CH_3	fenilcsoport
4-Cl-fenil	4-Cl-fenil
i- C_3H_7	4-Cl-fenil
CH_3	4-Cl-fenil
2,4,6-triCl-fenil	CH_3
2,6-di-Cl-4-fenil-fenil	n- C_3H_7

azzal a további megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropilfenil)-acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás amelyben a vegyület a:

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenoxi]szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil(fenoxisulfonil)karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(hexiloxi)szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dodeciloxi)szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(hexiloxi)szulfonil]karbamát;





2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dodeciloxi)szulfonil]karbamát;
 2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenoxi]
 szulfonil]karbamát;
 2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenoxi]szulfonil]
 karbamát-mononátrium;
 valamint ezek gyógyszerészetileg alkalmazható sója és
 szolvátja.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás amelyben az (V) általános
 képletű vegyületet, ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját
 vagy szolvátját alkalmazzuk, amely szerkezeti képletben:

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R jelentése hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó láncú 1-8
 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;

R₁ jelentése:

a) szubsztituálatlan vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált
 fenilcsoport amely szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szén-
 atomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-,
 hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, -
 COOH csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú -
 COOalkilcsoport és $-(CH_2)_pNR_4R_5$ általános képletű csoport,
 amely általános képletben „p” jelentése 0 vagy 1, R₄ vagy R₅
 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy egy 1-4 szénato-
 mos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

b) szubsztituálatlan vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált
 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport amely szubsztituens lehet például
 fenil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy
 alkoxi-, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-,
 trifluormetil-, -COOH csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy el-
 ágazó láncú -COOalkilcsoport és $-(CH_2)_pNR_4R_5$ általános kép-



letű csoport, amely általános képletben „p”, R_4 és R_5 jelentése a fent megadottnak felel meg;

c) az (e) általános képletű csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése 0 vagy egy 1-től 4-ig terjedő egész szám azzal a megkötéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;

R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy amikor R_6 jelentése hidrogénatom, akkor R_7 jelentése megegyezik az R_8 csoport jelentésével;

R_8 jelentése fenilcsoport vagy egy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amely szubsztituens lehet például 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoport, 1-4 szénatomos alkil láncot tartalmazó egyenes vagy elágazó láncú -COOalkilcsoport vagy $-(CH_2)_pNR_4R_5$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p”, R_4 és R_5 jelentése a fent megadottnak felel meg.

d) egy $-(CH_2)_sQ$ általános képletű csoport, amely általános képletben „s” jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő szám és „Q” egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fuzionált biciklusos heterociklus, amelyik legalább 1-4 db nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz legalább az egyik taggyűrűben; vagy

e) 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített vagy 1-3 db kettőskötést tartalmazó szénhidrogén;

R_2 és R_3 mindegyikének jelentése:

a) hidrogénatom,



b) az (f) általános képlet szerinti csoport, amely általános képletben „t”, „w”, R_6 , R_7 és R_8 jelentése a fent meghatározottnak felel meg.

c) 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített vagy 1-3 darab kettőskötést tartalmazó szénhidrogén;

d) egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyik terminális szénatomja hidroxicsoporthal vagy egy $-NR_6R_7$ általános képletű csoporttal szubsztituált, amely általános képletben R_6 és R_7 jelentése megfelel a fentebb megadottaknak;

e) egy $-(CH_2)_sQ$ általános képletű csoport, amely általános képletben „s” és „Q” jelentése megfelel a fentebb megadottaknak;

f) fenil-, vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport amelyben a szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, fenoxi-, hidroxicsoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, $-COOH$ csoport, 1-4 szénatomos alkil láncot tartalmazó egyenes vagy elágazó láncú $-COO$ alkilcsoport vagy $-(CH_2)_pNR_4R_5$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p”, R_4 és R_5 jelentése a fent megadottnak felel meg, vagy

g) az NR_1R_2 együtt egy monociklusos heterociklust formáz, amely lehet például a pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazinocsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy 1 szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy:

(i) amikor R_2 és R_3 csoport mindegyike az (f) általános képlet szerinti csoport, akkor R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

- (ii) legalább R_1 , R_2 és R_3 csoport egyike fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport;
- (iii) R_2 és R_3 jelentése nem lehet egyszerre hidrogénatom;
- (iv) amikor R_1 jelentése egy a 2-es és a 6-os helyzetben kétszeresen szubsztituált fenilcsoport, vagy a 2-es, 4-es és 6-os helyzetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal háromszorosan szubsztituált fenilcsoport vagy amikor R_1 a 2-es és 6-os helyzetben metoxicsoporttal kétszeresen szubsztituált fenilcsoport, akkor sem R_2 sem R_3 nem lehet fenilcsoport, és
- (v) az alábbi táblázat szerinti vegyületek kizártak:

R_1	R_2	R_3
C_2H_5	H	4-(OC_2H_5)fenil
C_2H_5	H	4-(-C(=O) OC_2H_5)fenil
C_2H_5	H	fenil
CH_3	H	fenil
$CH_2=CHCH_2$	H	fenil
C_4H_9	H	fenil
fenil- CH_2 -	H	C_3H_7
4(Cl)-fenil	H	$CH_2CH=CH_2$
i- C_3H_7	H	fenil
fenil	CH_3	CH_3
fenil	H	fenil
fenil	H	n- C_3H_7
fenil	H	n- C_4H_9
fenil	H	4-(-C(=O) OC_2H_5)fenil

azzal a további megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropilfenil)-acetyl]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-



észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, amelyben a vegyület a:

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metoxifenil[[2,2-difeniletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metoxifenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[(difenilmetil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[(2,2-difeniletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[bisz(fenilmetil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(difenilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dibutilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[bisz(fenilmetil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(1H-benzimidazol-2-ilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(2,2-difeniletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(difenilmetil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[kappa(difenilmetil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[bisz(2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]szulfonil]karbamát;



2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(2,2-difeniletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dibutilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dipentilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[bisz(1-metiletil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dihexilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(hexilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[metil(2-feniletil)amino]szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[kappa[bisz-3-(dimetilamino)propil]amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(metiloktilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metil[[bisz[(tetrahydro-2-furanil)metil]amino]szulfonil]karbamát;

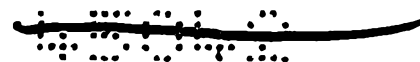
2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dioktilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[[metil-2-(2-piridinil)etil]amino]szulfonil]karbamát-hidroklorid;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[[[metil-2-(2-piridinil)etil]amino]szulfonil]karbamát-nátrium;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)-4-metilfenil[(dodecilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[bisz(1-metiletil)amino]szulfonil]karbamát;



2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[(1-metiletil)fenilmetil)amino]szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(hexilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dioktilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[[ciklohexil(1-metiletil)amino]szulfonil] karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(metiloktilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dihexilamino)szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter(4-morfolinilszulfonil)karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter(1-piperidinilszulfonil)karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter(1-pirrolidinilszulfonil)karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter, monohidroklorid[(4-metil-1-piperazinil)szulfonil]karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil-észter[(2,3-dihidro-1H-indol-1-1-il)szulfonil]karbaminsav;

2,6-bisz(1-metiletil)fenil[(dibutilamino)szulfonil]karbamát-mononátrium;

[1,1:3',1"-terfenil]-2'-il[[[(2,6-bisz(1-metiletil) fenil)amino]szulfonil]karbamát;

2,6-bisz(1,1-dimetiletil)fenil[[[(difenilmetil)amino]szulfonil]metilkarbamát,

valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója és szolvátja.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás amelyben a (VI) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy szolvátját alkalmazzuk, amely szerkezeti képletben:

R jelentése hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó láncú 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;



R_1 és R_2 mindegyikének jelentése:

a) hidrogénatom;

b) a (g) általános képlet szerinti csoport, amely általános képletben:

„t” jelentése egy 0-tól 4-ig terjedő egész szám;

„w” jelentése egy 0-tól 4-ig terjedő egész szám, azzal a megkötéssel, hogy „t” és „w” összege nem lehet nagyobb 5-nél;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy amikor R_4 jelentése hidrogénatom akkor R_5 az R_6 -tal megegyező csoport;

R_6 jelentése fenil- vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens lehet például 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, -COOH csoport, 1-4 szénatomos alkil résszel rendelkező -COOalkilcsoport vagy egy $-(CH_2)_qNR_7R_8$ általános képletű csoport, amely általános képletben „q” jelentése 0 vagy 1, R_7 és R_8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

c) egy 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy 1-3 kettőskötéssel rendelkező szénhidrogén;

d) egy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amelyik terminális szénatomja hidroxics csoporttal, egy 1-4 szénatomos, elágazó vagy egyenes láncú alkil résszel rendelkező -COOalkilcsoporttal vagy egy $-NR_7R_8$ általános képletű csoporttal szubsztituált, amely általános képletben R_7 és R_8 jelentése megfelel a fentebb megadottaknak;

e) egy $-(CH_2)_pQ$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p” jelentése egy 0-tól 3-ig terjedő egész szám és „Q”



egy 5 vagy 6 tagú monociklus vagy egy fúzionált biciklusos heterociklus, amelyik legalább 1-4 nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz legalább az egyik taggyűrűben;

f) fenil-, vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkiltiocsoport, egy $-(CH_2)_qNR_7R_8$ általános képletű csoport lehet, amely általános képletben R_7 , R_8 és „q” jelentése megfelel a fent megadottaknak, vagy hidroxil-, nitro-, trifluormetilcsoport, klór-, fluór- vagy brómatom;

g) az NR_1R_2 együtt egy monociklusos heterociklust formáz, amely lehet például a pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy piperazinocsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy 1 szubsztituenssel szubsztituált, amely szubsztituens lehet például benzhidrilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy szubsztituált fenilcsoport vagy olyan szubsztituált benzilcsoport, amelyben a szubsztituensek száma 1 és 3 között változhat az aromás gyűrű 2-től 6-os pozíciójáig bármely helyzetben, ilyen szubsztituens lehet például egy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, egy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoport, hidroxil-, trifluormetil- nitrocsoport, fluor-, klór vagy brómatom;

R_3 jelentése:

a) szubsztituálatlan vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált fenilcsoport, amelyben a szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, brómatom, nitro-, trifluormetil-, $-COOH$ csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy el-

ágazó láncú $-\text{COOalkil}$ csoport és egy $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport, amely általános képletben „s” jelentése 0 vagy 1, R_9 vagy R_{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy egy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport;

b) szubsztituálatlan vagy 1-3 db szubsztituenssel szubsztituált 1-naftil- vagy 2-naftilcsoport, amelyben a szubsztituens lehet például fenil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxi-, fenoxi-, hidroxics csoport, fluor-, klór-, bróm-atom, nitro-, trifluormetil-, $-\text{COOH}$ csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú $-\text{COOalkil}$ csoport és egy $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport, amely általános képletben „s”, R_9 és R_{10} jelentése a fent megadottnak felel meg;

c) a (h) általános képlet szerinti csoport, amely általános képletben „t”, „w”, R_4 , R_5 és R_6 jelentése a fent megadottnak felel meg.

d) $-(\text{CH}_2)_p\text{Q}$ általános képletű csoport, amely általános képletben „p” és „Q” jelentése a korábban megadottnak felel meg.

e) 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy 1-3 db kettős kötést tartalmazó szénhidrogén, azzal a megkötéssel, hogy

(i) R_1 és R_2 nem lehet egyszerre hidrogénatom;

(ii) amikor R_1 és R_2 mindegyike a (g) általános képletű csoport, akkor R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

(iii) az alábbi táblázat szerinti vegyületek kizártak:

R_1	R_2	R_3
fenil	H	4-Cl-fenil
fenil	H	2,6-di CH_3 fenil

fenil	H	-CH=CH ₂
n-C ₄ H ₉	H	-CH=CH ₂

és azzal a további megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropilfenil)-acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, amelyben a vegyület a:
 hexil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;
 oktadecil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;
 dodecil-N-[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;
 decil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát;
 (±)1-metilheptil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]
 szulfamát;
 (±)1-metilundecil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]
 szulfamát;
 dodecil[[[2,6-bisz(1-metiletil)fenil]amino]karbonil]szulfamát-
 nátrium

valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója és szolvátja.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben az emlős AFAT enzim a humán AFAT enzim.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, amelyben a faggyúmirigy működési rendellenesség a zsíros bőr, akne, szeporrea, száj körüli dermatitisz, rozácea és kortikoszteroid által indukált akneiform lézió.

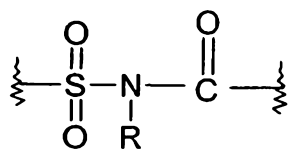
14. Gyógyszerkészítmény a faggyútermelődés gátlására, amely az (I) általános képlet szerinti vegyület vagy ezen vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sójának vagy szolvátjának terápiásan hatékony mennyiségét vagy koncentrációját és egy gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagot tartalmaz, amely

általános képletben R jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy benzilcsoport, amely vegyület gátolja az emlős AFAT enzim acil-koenzim A:zsíralkohol aciltranszferáz aktivitását, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet a [(2,4,6-triizopropilfenil) acetil]szulfaminsav 2,6-diizopropilfenil-észtere vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja, és amely gyógyszerkészítmény külsőlegesen alkalmazható.

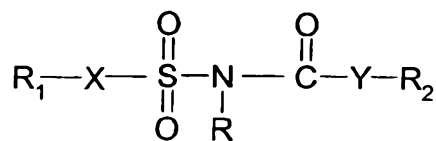
A meghatalmazott:

2 oldal vöröszínnel
2002. 11. 12
PK

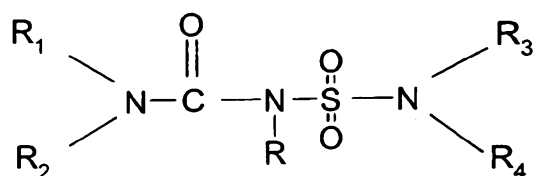
íj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099



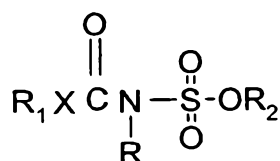
(I)



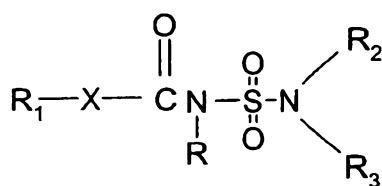
(II)



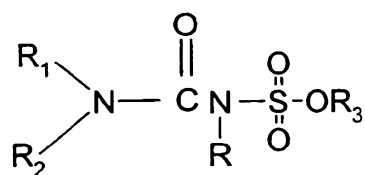
(III)



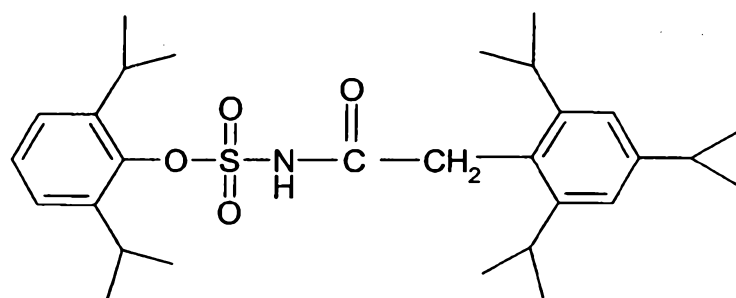
(IV)



(V)



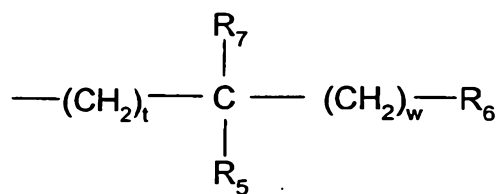
(VI)



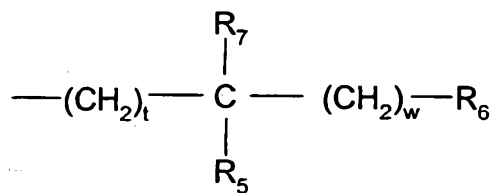
(VII)



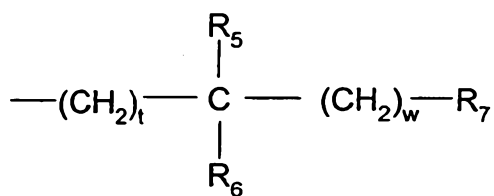
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



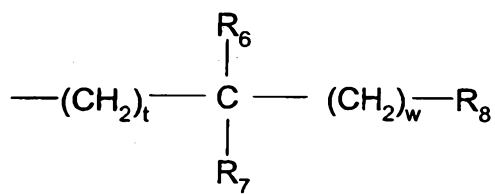
(b)



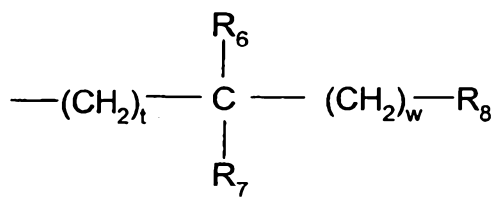
(c)



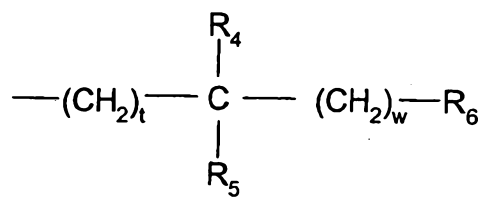
(d)



(e)



(f)



(g)