



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20050022 A2

HR P20050022 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

C07D 211/62 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)
C07D 253/06 (2006.01)
C07D 231/26 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) Broj prijave u HR:

P20050022A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR:

11.01.2005.

(43) Datum objave prijave patenta u HR:

31.03.2006.

(86) Broj međunarodne prijave:

PCT/EP03/007078

Datum podnošenja međunarodne prijave

03.07.2003.

(87) Broj međunarodne objave:

WO 04/007455

Datum međunarodne objave

22.01.2004.

(31) Broj prve prijave: 102 31 627.9
103 06 503.2
103 20 326.5

(32) Datum podnošenja prve prijave: 12.07.2002.
17.02.2003.
06.05.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
DE
DE

(71) Podnositelj prijave:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main, DE

(72) Izumitelji:

Karl Schoenafinger, Holunderweg 8, 63755 Alzenau, DE
Elisabeth Defossa, Scheidgraben 10, 65510 Idstein, DE
Dieter Kadereit, Johann Strauss Strasse 18a, 65779 Kelkheim, DE
Erich Von Roedern, Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim, DE
Thomas Klabunde, Liederbacher Str.1, 65929 Frankfurt, DE
Hans-Joerg Burger, 8 Lawndale Avenue, Morristown, 07960 NJ, US
Andreas Herling, Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg, DE
Karl, Ulrich Wendt, Wolfgangstrasse 21, 60433 Frankfurt, DE
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

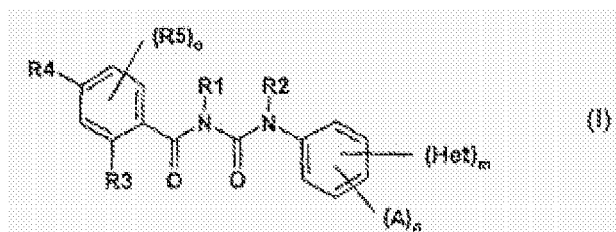
(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma:

HETEROCIKLIČKI SUPSTITUIRANE BENZOILUREE, POSTUPAK ZA NJIHOVU PRIPRAVU, LIJEK KOJI SADRŽI TE SPOJEVE I NJIHOVA UPOTREBA KAO LIJEKA

(57) Sažetak:

Izum se odnosi na heterociklički supstituirane benzoiluree, kao i na njihove fiziološki podnošljive soli i na njihove fiziološki funkcionalne derivate. Izum se posebno odnosi na spojeve formule



u kojoj su skupine definirane kao u opisu, kao i na njihove fiziološki podnošljive soli, te na postupke za pripremu ovih spojeva. Ovi spojevi su prikladni npr. za liječenje tipa 2 dijabetesa.

HR P20050022 A2

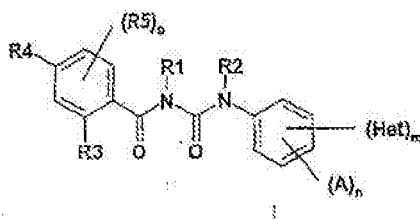
OPIS IZUMA

Izum se odnosi na heterociklički supstituirane benzoiluree kao i njihove fiziološki podnošljive soli i fiziološki funkcionalne derivate.

U stanju tehnike su već opisane heterociklički supstituirane benzoiluree s pesticidnim djelovanjem (EP 0 242 322).

Izum se temelji na zadatku da se dadu na raspolaganje spojevi koji imaju terapijski korisno djelovanje u smislu smanjenja šećera u krvi.

Izum se stoga odnosi na spojeve formule I,



u kojoj

R1 i R2 međusobno neovisno predstavljaju H, (C₁-C₆)-alkil, pri čemu alkil može biti supstituiran sa supstituentom iz niza koji čine OH, O-(C₁-C₄)-alkil, NH₂, NH-(C₁-C₄)-alkil ili N-[(C₁-C₆)-alkil]₂, O-(C₁-C₆)-alkil.

-CO-(C₁-C₆)-alkil, COO-(C₁-C₆)-alkil, (C₁-C₆)-alkilen-COOH ili (C₁-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil;

R3 i R4 su međusobno neovisno F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₄)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil ili (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

R5 je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₄)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil ili (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

A je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, O- (C₁-C₆)-alkil, S(O)₁₋₂-(C₁-C₆)-alkil-, NH- (C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, SO₂NH₂, SO₂NH- (C₁-C₆)-alkil, SO₂N-((C₁-C₆)-alkil)₂ ili NHCOR₆, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani sa supstituentom iz niza koji čine F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂ ili OCO-(C₁-C₆)-alkil;

R6 je H, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, (C₁-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil, (C₁-C₆)-alkilen-CO- (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₁-C₆)-alkilen-CONH₂, (C₁-C₁₀)-aril, (C₁-C₄)-alkilen- (C₆-C₁₀)-aril, heteroaril, (C₁-C₄)-alkilen-heteroaril ili CO-heteroaril, pri čemu alkil, cikloalkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, O-(C₁-C₄)-alkilom, COO-(C₁-C₄)-alkilom ili N-((C₁-C₄)-alkil)₂ i pri čemu aril i heteroaril mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄)-alkilom, S-COO- (C₁-C₄)-alkilom, N-((C₁-C₄)-alkil)₂ ili (C₁-C₆)-alkilom; n je 0, 1, 2 ili 3; m je 1, 2, 3, 4 ili 5; o je 0, 1, 2 ili 3;

Het je heterociklički 4- do 7-člani prsten, koji može sadržavati do 4 heteroatoma N, O ili S kao članove prstena, pri čemu je izuzet pirol i pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran s R7, R8 i R9;

R7, R8, R9 su međusobno neovisno H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₆)-alkil, O- (C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, OH, okso, O- (C₁-C₆)-alkil, NH₂, NH- (C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂, COOH, CO- (C₁-C₆)-alkil, COO-(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, (C₀-C₆)-alkilen-aril ili (C₁-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil; gdje alkil, alkenil, alkinil, alkilen i aril mogu biti supstituirani sa COOH, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkilom, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, OCO-(C₁-C₆)-alkilom, F, Cl, (C₁-C₆)-alkilom ili O-(C₁-C₆)-alkilom; i

2 od ostataka R7, R8 i R9 mogu zajedno tvoriti prsten kondenziran na Het; kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

Prednost imaju spojevi formule I, u kojoj

R1 i R2 su H;

R3 i R4 su međusobno neovisno F, Cl ili Br;

5 R5 je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₄)-alkil, CO- (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil ili (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

10 A je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO (C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, O- (C₁-C₆)-alkil, S(O)₁₋₂- (C₁-C₆)-alkil-, NH-(C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂, COOH, COO- (C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil, CON- ((C₁-C₆)-alkil)₂, SO₂NH₂, SO₂NH- (C₁-C₆)-alkil, SO₂N-((C₁-C₆)-alkil)₂ ili NHCOR₆, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom, CONH₂, CONH-H- (C₁-C₆)-alkilom, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂ ili OCO- (C₁-C₆)-alkilom;

15 R6 je H, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, (C₁-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, (C₁-C₆)-alkilen-CO- (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₁-C₆)-alkilen-CONH₂, (C₆-C₁₀)-aril, (C₁-C₄)-alkilen-(C₆-C₁₀)-aril, heteroaril, (C₁-C₄)-alkilen-heteroaril ili CO-heteroaril, pri čemu alkil, cikloalkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani višestruko s F, Cl, Br, O-(C₁-C₄)-alkilom, COO- (C₁-C₄)-alkilom ili N-((C₁-C₄)-alkil)₂ i pri čemu aril i heteroaril mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄)-alkilom S-COO-(C₁-C₄)-alkil, N-((C₁-C₄)-alkil)₂ ili (C₁-C₆)-alkilom;

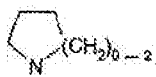
n je 0, 1 ili 2;

m je 1;

o je 0 ili 1

25

Het je triazolil, tetrazolil, oksdiazolil, pirazolil, benzimidazolil, furil, triazinil ili



pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran s R7, R8 i R9;

30 R7, R8, R9 su međusobno neovisno H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, OH, okso, O-(C₁-C₆)-alkil, NH₂, NH-(C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-alkil, COO-(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, (C₀-C₆)-alkilen-aril ili (C₁-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil; pri čemu alkil, alkenil, alkinil, alkilen i aril mogu biti supstituirani sa COOH, CONH₂, CONH- (C₁-C₆)-alkilom, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, OCO- (C₁-C₆)-alkil, F, Cl, (C₁-C₆)-alkil ili O-(C₁-C₆)-alkilom;

35

i gdje 2 od radikala R7, R8 i R9 mogu zajedno tvoriti prsten kondenziran na Het; kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

Nadalje, prednost imaju spojevi formule I, u kojoj R1 i R2 predstavljaju H;

40

R3 i R4 su međusobno neovisno F, Cl ili Br;

R5 je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₄)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil ili (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

45

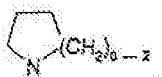
A je H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, CO- (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, SO₂- (C₁-C₆)-alkil;

50 n je 0, 1 ili 2;

m je 1;

o je 0 ili 1;

Het je triazolil, tetrazolil, oksdiazolil, furil, triazinil ili

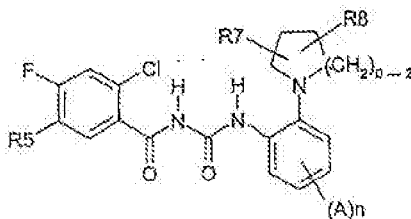


55

pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran s R7, R8 i R9;

R7, R8, R9 su međusobno neovisno H, (C₁-C₆)-alkil, OH, okso, NH₂, COOH, COO- (C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil ili CON-((C₁-C₆)-alkil)₂; gdje alkil može biti supstituiran sa COOH, kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

- 5 Sasvim posebnu prednost imaju spojevi formule Ia



Ia

u kojoj

- 10 R5 je H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, SO₂- (C₁-C₆)-alkil;

A je H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, SO₂- (C₁-C₆)-alkil;

- 15 R7 je H, (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-aril, O-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkilni, arilni, alkenilni i alkinilni ostaci mogu biti jednostruko ili višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

R8 je -(C=O)-X;

- 20 X je OH, O-(C₁-C₆)-alkil, NH₂, NH- (C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂;

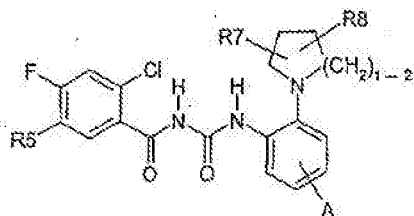
m je 1, 2;

n je 1, 2;

kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

25

Nadalje, sasvim posebnu prednost imaju spojevi formule Iaa



Iaa

u kojoj

- 30 R5 je H, F;

A je H, F, Cl, (C₁-C₆)-alkil, CF₃, COO-(C₁-C₆)-alkil, COOH, SO₂-(C₁-C₆)-alkil;

R7 je H, fenil;

35

R8 je -(C=O)-X;

X je OH, O-(C₁-C₆)-alkil, NH₂, NH-(C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂; kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

- 40 Izum se odnosi na spojeve formule I u obliku njihovih racemata, racemičnih smjesa i čistih enantiomera kao i na njihove diastereomere i njihove smjese.

Alkilni ostaci u supstituentima A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 i R9 mogu imati ravan lanac, kao što mogu biti i razgranati.

Svi ostaci ili supstituenti koji se pojavljuju višestruko u spojevima formule I mogu međusobno neovisno imati navedena značenja i mogu biti jednaki ili različiti.

5 Farmaceutski podnošljive soli su zbog njihove više topivosti u vodi u usporedbi s polaznim, odnosno bazičnim spojevima posebno prikladne za medicinsku primjenu. Te soli moraju imati farmaceutski podnošljiv anion ili kation. Prikladne farmaceutski podnošljive kiselinske adicijske soli spojeva prema izumu su soli s anorganskim kiselinama, kao što je solna kiselina, bromovodična, fosforna, meta-fosforna, dušična i sumporna kiselina, kao i s organskim kiselinama, kao što su npr. octena kiselina, benzol-sulfonska, benzojeva, limunska, etansulfonska, fumarna, glukonska, glikolna, isetionska, mliječna, laktobionska, maleinska, jabučna, metansulfonska, jantarna, p-toluol-sulfonska i vinska kiselina. Prikladne farmaceutski podnošljive bazične soli su amonijeve soli, soli alkalijskih metala (kao natrijeve i kalijeve soli) i zemno alkalijske soli (kao soli magnezija i kalcija), soli trometamola (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propandiol), di-etanolamina, lizina ili etilendiamina.

15 Soli s farmaceutski nepodnošljivim anionom spadaju također u opseg izuma kao korisni međuproizvodi za pripravu ili za čišćenje farmaceutski podnošljivih soli i/ili za upotrebu u neterapeutske svrhe, na primjer za in-vitro primjenu.

20 Pojam "fiziološki funkcionalan derivat", koji se ovdje rabi, znači svaki fiziološki podnošljiv derivat spoja prema izumu, npr. ester, koji, kad se daje sisavcu, npr. čovjeku, može (izravno ili posredno) dati takav spoj ili neki njegov aktivan metabolit.

U fiziološki funkcionalne derivate ubrajaju se također i predlijekovi spojeva prema izumu, kako su ih opisali na primjer H. Okada et al. u Chem. Pharm. Bul. 1994, 42, 57-61. Takovi predlijekovi se mogu in vivo metabolizirati u spoj prema izumu. Ti predlijekovi sami mogu ili ne moraju biti učinkoviti.

25 Spojevi prema izumu mogu također postojati u različitim polimorfnim oblicima, npr. kao amorfn i kristalinični polimorfni oblici. Svi polimorfni oblici spojeva prema izumu spadaju u opseg izuma i oni predstavljaju daljnji aspekt izuma.

30 Nadalje, svako pozivanje na "spoj(eve)formule I" odnosi se na spoj(eve)formule I kako su pretodno opisani, kao i na njihove soli, solvate i fiziološki funkcionalne derivate kako su ovdje opisani.

Kao arilni ostatak podrazumijeva se fenil, naftil, bifenil, tetrahidronaftil, alfa- ili beta-tetralon, indanil ili indan-1-on-ilni ostata.

35 Spoj (spojevi)formule (I) mogu se također dati u kombinaciji s drugim aktivira tvarima.

Količina spoja formule I, koja je potrebna za postizanje željenog biološkog učinka, ovisi o nizu faktora, npr. o specifičnom odabranom spoju, predviđenoj upotrebi, načinu davanja i o kliničkom stanju pacijenta. Općenito, dnevna doza je u području od 0,3 mg do 100 mg (tipično od 3 mg do 50 mg) po danu i po kilogramu tjelesne težine, npr. 3-10 mg/kg/dnevno. Intravenska doza može biti npr. U području od 0,3 mg do 1,0 mg/kg, koja se može dati najpovoljnije kao infuzija od 10 ng do 100 ng po kilogramu u minuti. Prikladne infuzijske otopine za tu svrhu mogu sadržavati npr. od 0,1 ng do 10 mg, tipično od 1 ng do 10 mg po mililitri. Pojedinačne doze mogu sadržavati npr. od 1 mg do 10 g aktivne tvari. Tako ampule za injekcije mogu sadržavati na primjer od 1 mg do 100 mg, a formulacije pojedinačnih doza koje se mogu dati oralno, kao što su na primjer tablete ili kapsule, mogu sadržavati na primjer od 1,0 do 1000 mg, tipično od 10 do 600 mg. Za terapiju gore navedenih stanja spojevi formule I mogu se upotrijebiti sami kao takovi, međutim oni se ponajprije upotrebljavaju s ponosivim nosačima u obliku farmaceutskog sastava. Nosač mora biti naravno podnošljiv u smislu da je kompatibilan s drugim sastojcima formulacije i da nije štetan za zdravlje pacijenta. Nosač može biti kruta tvar ili tekućina ili oboje i formulira se sa spojem ponajprije kao pojedinačna doza, na primjer kao tablete koje mogu sadržavati od 0,05% do 95 mas. % aktivne tvari. Također mogu biti prisutne i daljnje farmaceutski aktivne tvari, uključiv i daljnje spojeve formule I. Farmaceutski sastavi prema izumu mogu se proizvesti poznatim farmaceutskim postupcima, koji se uglavnom sastoje u tome da se sastojci pomiješaju s farmakološki podnošljivim nosačima i/ili pomoćnim tvarima.

55 Farmaceutski sastavi prema izumu su oni koji su prikladni za oralno oralno, rektalno, lokalno, peroralno (npr. suplingvalno) i parenteralno (npr. supkutano, intramuskularno, intradermalno ili intravensko) davanje, iako najprikladniji način davanja ovisi u svakom slučaju o vrsti i težini liječenog stanja i u svakom slučaju o vrsti upotrijebljenog spoja formul I. U opseg izuma također spadaju i formulacije u obliku dražeja i formulacije za usporeno oslobađanje u blisku dražeja. Prednost se daje formulacijama koje su otporne prema kiselini i želučanom soku. Prikladni premazi otporni na želučani sok obuvaju celulozni acetatftalat, polivinilacetatftalat, hidroksi-propilmetilcelulozni ftalat i anionske polimere metakrilne kiseline i metil estera metakrilne kiseline.

Prikladni farmaceutski spojevi za oralno davanje mogu biti u odvojenim jedinicama, kao što su na primjer kapsule, kapsule od hostije, pastile ili tablete, koje u svakom slučaju sadrže određenu količinu spoja formule I; kao prah ili granulat; kao otopine ili suspenzija u vodenoj ili nevodenoj tekućini; ili kao emulzija ulja u vodi ili vode u ulju. Ti sastavi mogu se proizvesti, kao što je već spomenuto, bilo kojim prikladnim farmaceutskim postupkom, koji obuhvaća jedan stupanj u kojem se aktivnu tvar dovede u dodir s nosačem (koji se može sastojati iz jednog ili više dodatnih sastojaka). Općenito, sastavi se mogu proizvesti jednolikim i homogenim miješanjem aktivne tvari s tekućim i/ili dobro usitnjenim krutim nosačem, nakon čega se, ako je potrebno, oblikuje proizvod. Tako se mogu proizvesti na primjer tablete, pri čemu se preša ili oblikuje prah ili granulat spoja, prema potrebi s jednim ili više dodatnih sastojaka. Isprešane tablete mogu se proizvesti na prikladnom stroju tabletiranjem spoja u slobodnom sipkom obliku, kao što je na primjer prah ili granulat, koji je prema potrebi pomiješan s vezivom, kliznim sredstvom, inertnim sredstvom za razređivanje i/ili s jednim (ili više) površinski aktivnih/dispergirajućih sredstava. Oblikovane tablete mogu se proizvesti na prikladnom stroju oblikovanjem praškastog spoja navlaženog s inertnim tekućim sredstvom za razređivanje.

Farmaceutski sastavi koji su prikladni za peroralno (suplingvalno) davanje obuhvaćaju pastile koje sadrže spoj formule I sa sredstvom za okus, obično saharozu i gumu arabiku ili tragan, i pastile, koje sadrže spoj u inertoj osnovi kao što je želatina i glicerol ili saharoza i guma arabika.

Farmaceutski sastavi koji su prikladni za parenteralno davanje obuhvaćaju ponajprije sterilne vodene pripravke spoja formule I, koji su ponajprije izotonični s krvi predviđenog primatelja. Ti pripravci se daju ponajprije intravenski, iako se davanje može provesti također i supkutano, intramuskularno ili intradermalno kao injekcija. Ti pripravci se mogu proizvesti ponajprije tako da se spoj pomiješa s vodom i dobivenu otopinu se sterilizira i učini izotoničnom s krvi. Injekcijski sastavi prema izumu sadrže općenito od 0,1 do 5 mas. % aktivnog spoja.

Prikladni farmaceutski sastavi za rektalno davanje postoje ponajprije kao čepići pojedinačnih doza. Oni se mogu proizvesti tako da se spoj formule pomiješa s jednim ili više uobičajenih krutih nosača, kao što je na primjer kakao maslac i nastaku smjesu se stavi u kalup.

Prikladni farmaceutski sastavi za lokalnu primjenu na koži mogu biti ponajprije u obliku masti, kreme, losiona, paste, spreja, aerosola ili ulja. Kao nosači se mogu upotrijebiti vazelin, lanolin, polietilenglikol, alkohol i kombinacije od dvije ili više navedenih tvari. Aktivna tvar je općenito prisutna koncentracijom od 0,1 do 15 mas. % sastava, na primjer od 0,5 do 2%.

Također je moguće i transdermalno davanje. Prikladni farmaceutski sastavi za transdermalnu primjenu mogu biti u obliku pojedinačnih flastera koji su prikladni za dugotrajan tijesan dodir s epidermom pacijenta. Takovi flasteri sadrže prikladno aktivnu tvar topljenu u prema potrebi puferiranoj vodenoj topini i/ili dispergiranu u adhezijskom sredstvu ili dispergiranu u polimeru. Prikladna koncentracija aktivne tvari iznosi približno 1% do 35%, ponajprije približno 3% do 15%. Kao posebna mogućnost, aktivnu tvar se može osloboditi elektrotransportom ili ionoforezom, kako je opisano na primjer u *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Kao daljnje aktivne tvari za kombinirane pripravke prikladni su:

Svi antidijabetici, koji su navedeni u Roten Liste 2001, poglavlje 12. Oni se mogu kombinirati sa spojevima formule I posebno zbog poboljšanja sinergističkog učinka. Davanje kombinacije aktivnih tvari može se provesti davanjem pacijentu odvojenih aktivnih tvari ili u obliku kombiniranog pripravka, pri čemu u jednom farmaceutskom pripravku može biti više aktivnih tvari. Većina aktivnih tvari navedenih u nastavku opisana je u USP Dictionary of USAN i u International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidijabetici obuhvaćaju inzulin i inzulinske derivate, kao npr. Lantus (vidi www.lantus.com) ili HMR 1964, inzulin brzog djelovanja (vidi US 6,221,633), GLP-1 derivate kao npr. sve one koji su opisani u WO 98/08871 tvrtke Novo Nordisk A/S, kao i oralno učinkovite hipoglikemijske aktivne tvari.

Oralno učinkovite hipoglikemijske aktivne tvari obuhvaćaju ponajprije sulfoniluree, bigvanidine, meglitinide, oksadiazolidindione, tiazolidindione, inhibitore glukozidaze, antagoniste glukagona, GLP-1 agoniste, sredstva za otvaranje kalijevog kanala, kao npr. sva sredstva koja su opisana u WO 97/26265 i WO 99/03861 tvrtke Novo Nordisk A/S, inzulinske sensibilizatore, inhibitore jetrenih enzima, koji djeluju na stimulaciju glukoneogeneze i/ili glikogenolizu, modulare vezanja glukoze, spojeve koji mijenjaju metabolizam masti, kao antihiperlipidemijske aktivne tvari i antilipidemijske aktivne tvari, spojeve koji ograničavaju uzimanje hranje, PPAR i PXR agoniste i aktivne tvari koje djeluju na kalijev kanal beta stanica koji je ovisan o ATP.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom HMGCoA reduktaze kao što je simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom resorpcije hol esterina, kao što je npr. ezetimib, tikvezid, pamakvezid.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s PPAR gama agonistom, kao što je npr. rosiglitazon, pioglitazon, JTT-501, GI 262570.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s PPAR alfa agonistom, kao što je npr. GW 9578, GW 7647.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s miješanim PPAR alfa/gama agonistima, kao što su npr. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847 ili oni koji su opisani u PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE 10142734.4.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s fibratom, kao što su npr. fenofibrat, klofibrat, bezafibrat.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s MTP inhibitorom, kao što su npr. implitapid, BMS-201038, R-103757.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom resorpcije žučne kiseline kao što je (vidi npr. US 6,245, 744 ili US 6,221,897), kao npr. HMR 1741.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji sa CETP inhibitorom, kao što je npr. JTT-705.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s polimernim sredstvom za apsorpciju žučne kiseline, kao što je npr. kolestiramin, kolesolvam.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji sa sredstvom koje inducira LDL receptor (vidi US 6,342,512), kao što je npr. HMR1171, HMR1586.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s ACAT inhibitorom, kao što je npr. avasimib.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s antioksidantom, kao što je npr. OPC-14117.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom lipoprotein-lipaze, kao što je npr. NO-1886.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom ATP-citrat-lijaze, kao što je npr. SB-204990.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom skvalen sintetaze, kao što je npr. BMS-188494.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s lipoprotein(a)antagonistom, kao što je npr. C1-1027 ili nikotinska kiselina.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom lipaze, kao što je npr. orlistat. U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inzulinom.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji sa sulfonilureom, kao što su npr. tolbutamid, glibenclamid, glipizid ili glimepirid.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s bigvanidom, kao što je npr. metformin. Također, u jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s meglitinidom, kao što je npr. repaglinid.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s tiazolidindionom, kao što su npr. troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon ili spojevi koji su opisani u WO 97/41097 od tvrtke Dr. Reddy's Research Foundation, posebno 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-okso-2-kinazolinilmetoksi)-fenil]metil]-2, 4-tiazolidindion.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom α -glukosidaze, kao što je npr. miglitol ili akarboza.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s aktivnom tvari koja djeluje na kalijev kanal beta stanica koji je ovisan o ATP, kao što su npr. tolbutamid, glibenclamid, glipizid, glimepirid ili repaglinid.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s više od jednog od gore navedenih spojeva, npr. u kombinaciji s jednom sulfonilureom i metforminom, s jednom sulfonilureom i akarbozom, s repaglinidom i metforminom, inzulinom i s jednom sulfonilureom, s inzulinom i metforminom, s inzulinom i troglitazonom, s inzulinom i lovastatinom, itd.

U jednom daljnjem izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji sa CART-modulatorima (vidi "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice", Asakawa, A, et al., M. : Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), s NPY antagonistima kao što je npr. naftalin-1-sulfonska kiselina {4-[(4-amino-kinazolin-2-il-amino)-metil]-cikloheksilmetil}-amid; s hidrokloridom (CGP 71683A)), MC4 agonistima (npr. 1-amino-1, 2, 3, 4-tetra-hidro-naftalin-2-karbonska kiselina [2-(3a-benzil-2-metil-3-okso-2, 3,3a,4, 6, 7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1- (4-klor-fenil)-2-okso-etil]amid; (WO 01/91752)), oreksin antagonistima (npr. 1-(2-metil-benzoksazol-6-il)-3- [1, 5] -naftiridin-4-il-urea; hidrokloridom (SB-334867-A)), H3 agonistima (3-cikloheksil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetra-hidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-on sol oksalne kiseline (WO 00/63208)); TNF agonistima, CRF antagonistima (npr. [2-metil-9-(2,4, 6-trimetil-fenil)-9H-1, 3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amin (WO 00/66585)), CRF BP-antagonistima (npr. urokortin), urokortin agonistima, 63-agonistima (npr.1-(4-klor-3-metansulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloksi)-etilamino]-etanol; hidro-klorid (WO 01/83451)), MSH (hormon koji stimulira melanocite)agonistima, CCK-A agonistima (npr. 2-[4-(4-kloro-2,5-dimetoksi-fenil)-5-(2-cikloheksil-etil)-tiazol-2-ilkarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il)-octena kiselina tri-fluoracetat (WO 99/15525)); s inhibitorima ponovnog vezanja serotonina (npr. deksfenfluramin), s miješanim serotoninimskim i noradrenergnim spojevima (npr. WO 00/71549), 5HT agonistima, npr. 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazin sol oksalne kiseline (WO 01/09111), s bombesin agonistima, galanin antagonistima, s hormonom rasta (npr. humani hormon rasta), sa spojevima koji oslobađaju hormon rasta (6-benziloksi-1-(2-diizopropilamino-etilkarbamoil)-3,4-di-hidro-1H-izokinolin-2-karboksilna kiselina terc-butil ester (WO 01/85695)), TRH agonistima (vidi npr. EP 0 462 884)modulatorima nevezanog proteina 2 ili 3, leptin agonistima (vidi npr. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia, Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, Drugs of the Future (2001), 26 (9), 873-881), DA-agonistima (bromokriptin, doksipamin), inhibitorima lipaze/amilaze, (npr. WO 00/40569), PPAR modulatorima (npr. WO 00/78312), RXR modulatorima ili TR-6-agonistima.

U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je leptin; vidi npr. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je deksamfetamin ili amfetamin.

U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je fenfluramin ili deksfenfluramin.

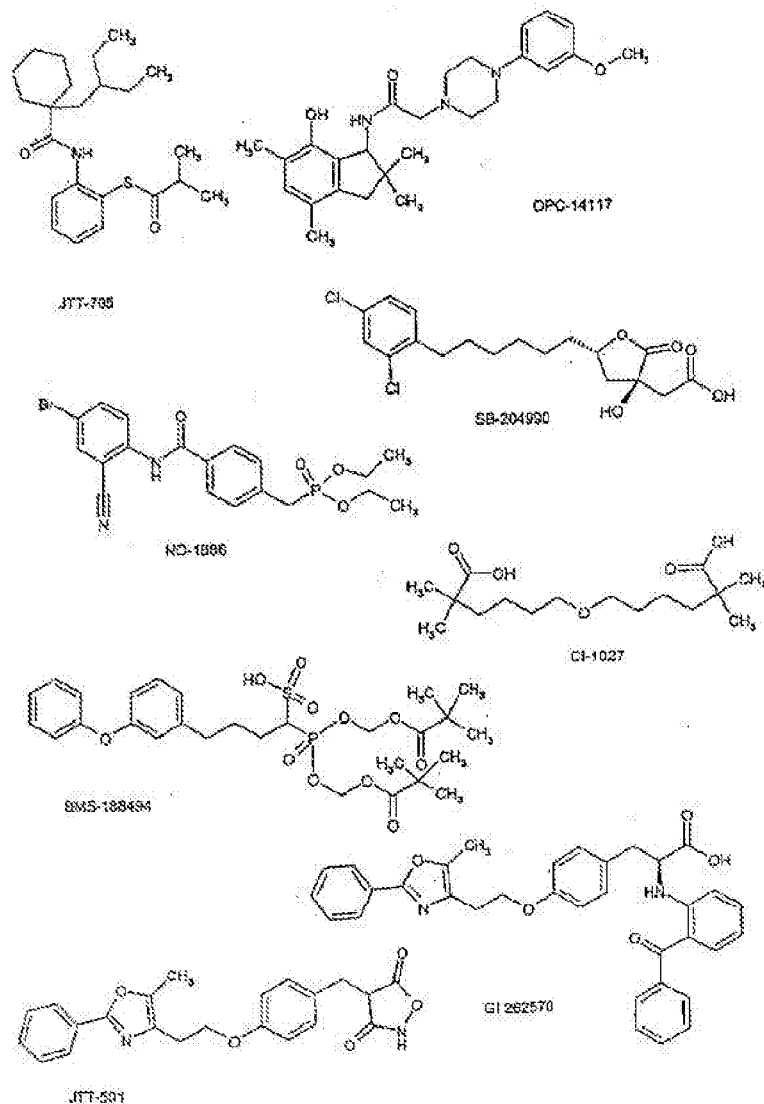
U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je sibutramin.

U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je orlistat.

U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je mazindol ili fentermin.

U jednom izvedbenom obliku spojevi formule I daju se u kombinaciji s balastnim tvarima, ponajprije s netopivim balastnim tvarima (vidi npr. Carob/Caromax[®], Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hyper-chol esterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax je proizvod tvrtke Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)koji sadrži karob. Kombinaciju s Caromax -om može se dati u pripravku ili odvojenim davanjem spoja formule I i Caromax[®]-a. Pri tome, Caromax[®] se može dati također u obliku prehrambene namirnice, kao npr. U pecivima ili u pahuljicama.

Podrazumijeva se da svaka prikladna kombinacija spojeva prema izumu s jednim ili više gore navedenih spojeva i prema potrebi s jednom ili više drugih farmakološki učinkovitih tvari spada u opseg zaštite predloženog izuma.



Slijedeći primjeri služe za pobliže objašnjenje izuma, ali se on ne ograničava na proizvode opisane u primjerima i na izvedbene oblike. Izmjerene temperature skrućivanja odnosno raspadanja (tal.) nisu korigirane i one općenito ovise o brzini zagrijavanja.

Primjer 1

a) 1-(3-fluor-4-nitro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol

Smjesu koja se sastoji iz 2,5 g 3-fluor-4-nitro-fenilhidrazina, 1,2 g [1,2,3]triazina i 50 ml etanol grije se 6 sati uz miješanje pod refluksom. Ostatak nakon koncentriranja reakcijske smjese u vakuumu se obradi kromatografijom na stupcu (protočno sredstvo: diklormetan: metanol = 99:1; silika gel).

Iskorištenje: 0,8 g

Tal.: 99,9°C

b) 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-[1,2,4]triazol

U smjesu koja se sastoji iz 260 mg 1-(3-fluor-4-nitro-fenil)-1H-[1,2,4]triazola, 30 mg Pd/C i 30 ml tetrahidro-furana uvodi se vodik pod normalnim tlakom do utroška teorijske količine. Zatim se katalizator odsisa i smjesu se koncentrira u vakuumu. Uljasti ostatak se očisti kromatografijom na stupcu (protočno sredstvo: diklormetan: metanol = 98:2; silika gel). Iskorištenje: 100 mg

Tal.: 93,6°C

c) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-(2-fluor-4-[1,2,4]-triazol-1-il-fenil)-urea

K otopini od 75 mg 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-[1,2, 4]triazola u 4 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količina 2-klor-4,5-difluor-benzoil-izo-cijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 84 mg

Tal.: 195, 0°C

Primjer 2a) 3-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol

Smjesu koja se sastoji iz 590 mg hidrazida 3-metoksi-4-nitro-benzojeve kiseline, 6 ml piridina i 210 mg tio-acetamida grije se 2 sata pri 95°C. Kad se ohladi, hlapijivi sastojci se odstrane pri 40°C u vakuumu i ostatak se očisti kromatografijom na stupcu (silika gel, protočno sredstvo: diklormetan:metanol = 95:5).

Iskorištenje: 100 mg

Tal.: 176,0°C

b) 2-metoksi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamin

je proizveden hidriranjem 100 mg 3-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazola u prisutnosti Pd/C u THF-u i dalje se koristi bez daljnjeg čišćenja.

Iskorištenje: 110 mg (sirov)

Tal.: 76,9°C

c) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[2-metoksi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-urea

K otopina od 35 mg 2-metoksi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilamina u 3 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4-fluor-benzoil-izo-cijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Krutu tvar se zatim odsisa, promiješa se s t-butil-metil eterom, odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 33 mg

Tal.: 269,1°C

Primjer 31-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[2-metoksi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-urea

K otopini od 30 mg 2-metoksi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilamina u 3 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4, 5-difluor-benzoil-izocijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Zatim se krutu tvar odsisa, promiješa s izopropanolom i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 50 mg

Tal.: 227,5°C

Primjer 4a) [5-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-octena kiselina etil ester

K otopini od 633 mg hidrazida 3-metoksi-4-nitro-benzojeve kiseline u 2 ml N-metilpirolidona doda se 477 mg malonska kiselina-etil ester-imid kiselina-etil ester-hidroklorida i smjesu se grije 3 sata pri 140°C. Kad se ohladi, smjesu se pomiješa s 50 ml vode i proizvod se izmućka s etil esterom octene kiseline. Nakon sušenja i koncentriranja, organsku fazu se očisti kromatografijom na stupcu (silika gel, protočno sredstvo: diklormetan:metanol = 95:5).

Iskorištenje: 220 mg

Tal.: ulje

b) [5-(4-amino-3-metoksi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-octena kiselina etil ester

K otopini od 200 mg etil estera [5-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-octene kiseline u 100 ml etanola doda se 50 mg Pd/C i u smjesu se pri sobnoj temperaturi uvodi vodik do utroška teorijske količine. Zatim se katalizator odvoji filtracijom i filtrat se koncentrira.

Iskorištenje: 140 mg

Tal.: ulje

c) [5-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-4H-[1,2,4] triazol-3-il]-octena kiselina

Smjesu od 140 mg etil estera [5-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-octene kiseline, 5 ml metanola i 1 ml 1 N natrijeve lužine miješa se 2 sata pri sobnoj temperaturi. Zatim se hlapljivi sastojci odstrane na rotacijskom uređaju za isparavanje, ostatak se razrijedi s 10 ml vode i s 1 N solnom kiselinom se namjesti na pH 5. Nakom miješanja krutu tvar se odsisa.

Iskorištenje: 99 mg

Tal.: 135, 5°C

d) (5-(4-(3-(2-klor-4-fluor-benzil)-ureido)-3-metoksi-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)- octena kiselina

K otopini od 89 mg etil estera [5-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-octene kiseline u 5 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4-fluor-benzil-izocijanata u acetonitrilu i smjesu se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi. Nastalu krutu tvar se zatim odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 70 mg

Tal.: >300°C (rasp.)

Primjer 5a) 2-[3-metil-5-(2-nitro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il] -benzojeva kiselina

Smjesu koja se sastoji iz 1,8 g hidrazida 2-nitro-benzojeve kiseline, 1,6 g 2-metil-benzo[d] [1,3]oksazin-4-ona i 5 ml N-metilpirolidona grije se 2 sata pri 80°C uz miješanje. Kad se ohladi pomiješa se s vodom do laganog замуćenja i zatim se miješa još 1 sat, pri čemu se izluči talog koji se odsisa, prekrystalizira iz etanola i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 0,89 g

Tal.: 228,7°C

b) 2-[3-metil-5-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-benzojeva kiselina

proizvedena je na isti način iz hidrazida 4-nitro-benzojeve kiseline i prekrystalizirana je iz izopropanola.

Iskorištenje: 0,6 g

Tal.: 275,4°C

c) 2-[3-(2-amino-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il]-benzojeva kiselina

dobivena je hidriranjem 400 mg 2-[3-metil-5-(2-nitro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]benzojeve kiseline u prisutnosti Pd/C u tetrahidrofuranu i očišćena je miješanjem s diklor-metanolom.

Iskorištenje: 240 mg

Tal.: 179,4°C

d) 2-[3-(4-amino-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il] -benzojeva kiselina

dobivena je hidriranjem 270 mg 2-[3-metil-5-(4-nitro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]benzojeve kiseline u prisutnosti Pd/C u tetrahidrofuranu i očišćena je kromatografijom na stupcu (silika gel, protočno sredstvo: diklormetan:metanol = 95:5).

Iskorištenje: 75 mg

Tal.: 207,8°C

e) 2-(3-(2-[3-(2-klor-4,5-difluor-benzil)-ureido]-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-benzojeva kiselina

K otopini od 88 mg 2-[3-(2-amino-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il]-benzojeve kiseline u 3 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4-fluor-benzil-izocijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 120 mg

Tal.: 194,7°C

Primjer 6a) 4-klor-3-nitro-benzojeva kiselina-amidrazon hidroklorid

Smjesu koja se sastoji iz 6,8 g 4-klor-3-nitro-benzimid kiselina etil ester hidroklorida, 100 ml izopropanola i 3,75 ml hidrazinhidrata miješa se 60 minuta pri sobnoj temperaturi. Talog se odsisa i kratko se promiješa s 50 ml izopropanola, odsisa se i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 3,95 g

Tal.: 150,2°C

b) 3-(4-klor-3-nitro-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol

Smjesu koja se sastoji iz 322 mg 4-klor-3-nitro-benzojeva kiselina-amidrazon hidroklorida, 12 ml toluola i 0,21 ml orto-oktena kiselina trimetil estera grije se 60 minuta pri 110°C. Otapa se odstrani u vakuumu pri 40°C i ostatak se očisti kromatografijom na stupcu (silika gel; diklormetan:metanol = 98:2).

Iskorištenje: 65 mg

Tal.: 167,9°C

c) 3-(3-amino-4-klor-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]-triazol

Smjesu koja se sastoji iz 120 mg 3-(4-klor-3-nitro-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol, 30 ml octenog estera i 644 mg kositrenog klorida grije se 6 sati pod refluksom. Kad se ohladi ispere se s vodom, organsku fazu se osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira u vakuumu pri 40°C.

Iskorištenje: 90 mg

Tal.: smola

d) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[2-klor-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]urea

K otopini od 85 mg 3-(3-amino-4-klor-fenil)-5-metil-4H-[1,2,4]-triazola u 8 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4,5-difluor-benzoilizocijanata i smjesu se miješa 2 sata pri sobnoj temperaturi. Nastalu krutu tvar se zatim odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 65 mg

Tal.: 227,4°C

Analogno su proizvedeni:

e) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[2-klor-5-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenil]-urea

Tal.: 294,5°C

f) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[2-trifluorometoksi-4-(5-hidroksi-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-urea

Tal.: >350°C

Primjer 7a) 2-klor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamin

Smjesu koja se sastoji iz 1,07 g 4-amino-3-klor-benzo-nitrila, 30 ml ksilola i 1,7 g trimetilkositrenog azida miješa se 8 sati pri 135°C. Kad se ohladi doda se 25 ml metanola, miješa se 30 minuta pri sobnoj temperaturi i lako hlapljive sastojke se odstrani na rotacijskom uređaju za isparavanje. Iz tako dobivene smjese krutu tvar se izluči miješanjem, odsisa se i kratko se osuši u vakuumu. Tu krutu tvar se otopi u 1 N natrijevoj lužini, profiltrira i proizvod se istaloži dodatkom 2N solne kiseline, odsisa se i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 1,24 g

Tal.: 183,8°C

b) 4-(1H-tetrazol-5-il)-2-trifluorometoksi-fenilamin

je dobiven analogno iz 505 mg 4-amino-3-trifluor-metoksi-benzonitrila.

Iskorištenje: 360 mg

Tal.: 183,0°C

c) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[2-klor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-urea

K otopini od 100 mg 2-klor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil-amina u 3 ml acetonitril dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4-fluor-benzoil-izocijanata i smjesu se miješa 60 minuta pri 40°C. Nastalu krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 115 mg

Tal.: 227,6°C

d) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[2-klor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-urea

K otopini od 100 mg 2-klor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil-amina u 3 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4,5-difluor-benzoil-izocijanata i smjesu se miješa 60 minuta pri 40°C. Nastalu krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 86 mg
Tal.: >300°C

e) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-2-trifluorometoksi-fenil]-urea

je dobivena analogno iz 100 mg 5-(4-amino-3-trifluor-metoksi-fenil)-tetrazola.
Iskorištenje: 56 mg
Tal.: 276°C

f) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-2-trifluormetoksi-fenil]-urea

je dobivena analogno iz 100 mg 4-(1H-tetrazol-5-il)-2-trifluormetoksi-fenilamina i 2-klor-4,5-difluor-benzoil-izocijanata.

Iskorištenje: 98 mg
Tal.: 215,0°C

Primjer 8

a) 5-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-3H-[1,3,4]oksdiazol-2-on

K otopini od 850 mg hidrazida 3-metoksi-4-nitro-benzojeve kiseline (tal.: 158,2°C, dobiven iz metil estera 3-metoksi-4-nitro-benzojeve kiseline i hidrazinhidrata u izopropanolu pri 80°C) u 25 ml dioksana dokaplje se 1,2 ekvivalenta 20%-tne otopine fosgena u toluolu i smjesu se miješa 1 sat pri sobnoj temperaturi. Ostatak nakon koncentriranja se prekrizalizira iz izopropanola, odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 620 mg
Tal.: 223,1°C

b) 5-(4-amino-3-metoksi-fenil)-3H-[1,3,4]oksdiazol-2-on

U smjesu od 550 mg 5-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-3H-[1,3,4]oksdiazol-2-ona, 100 mg Pd/C i 50 ml tetrahidro-furana uvodi se vodik pod normalnim tlakom do teorijskog utroška. Zatim se katalizator odsisa i smjesu se koncentrira u vakuumu do suhog.

Iskorištenje: 500 mg
Tal.: 206,3°C

c) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[4-(5-hidroksi-[1,3,4]-oksdiazol-2-il)-2-metoksi-fenil]urea

K otopini od 103 mg 25-(4-amino-3-metoksi-fenil)-3H-[1,3,4]oksdiazol-2-ona u 5 ml acetonitril dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4-fluor-benzoil-izo-cijanata u acetonitrilu i smjesu se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi. Nastalu krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 155 mg
Tal.: 280,7°C

Analogno su proizvedeni:

d) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[2-(5-hidroksi-[1,3,4]-oksdiazol-2-il)-fenil]-urea

Tal.: 229, 7°C

e) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[4-(5-hidroksi-[1,3,4]-oksdiazol-2-il)-2-metoksi-fenil]-urea

Tal.: 293, 1°C

f) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[2-(5-hidroksi-[1,3,4]-oksdiazol-2-il)-fenil]-urea

Tal.: 222,9°C

g) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-(2-[1,3,4]oksdiazol-2-il-fenil)-urea

Tal.: 204, 0°C

h) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-(2-[1, 3, 4]oksdiazol-2-il-fenil)-urea

Tal.: 199, 6°C

Primjer 9**a) 3-metoksi-4-nitro-fenilhidrazin**

- 5 K otopini od 3,2 g 4-fluor-2-metoksi-nitrobenzola u 1,5 ml N-metilpirolidona dokaplje se 4,5 ml hidrazinhidrata i smjesu se miješa 2 sata, pri čemu na početku dolazi do laganog zagrijavanja. Zatim se smjesu razrijedi s 50 ml vode i promiješa, pri čemu nastane talog, koji se odsisa i osuši u vakuumu.
 Iskorištenje: 3,25 g
 Tal.: 162,5°C

10 **b) N1-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-hidrazinomravljja kiselina metil ester**

- K otopini od 3,0 g 3-metoksi-4-nitro-fenilhidrazina u 25 ml diklormetana i 6,6 ml piridina pri sobnoj temperaturi se polako dokaplje 1,5 ml metil estera klormravljje kiseline. Nakon 2 sata hlapljive sastojke se odstrani na rotacijskom uređaju za isparavanje u vakuumu, ostatak se preuzme u vodu, slabo se zakiseli s 2N solnom kiselinom i ekstrahira se s etil esterom octene kiseline. Nakon sušenja i koncentriranja faze u etil esteru octene kiseline dobije se ostatak, koji se prekriztalizira iz izopropanola.
 15 Iskorištenje: 3,07 g
 Tal.: 143,7°C

20 **c) 5-metoksi-3-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-3H-[1,3,4]-oksdiazol-2-on**

- Smjesu koja se sastoji iz 3,05 g metil estera N¹-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-hidrazinomravljje kiseline, 30 ml diklormetana, 5,2 ml piridina i 16,5 ml 20%-tne otopine fosfena u toluolu miješa se 1 sat pri sobnoj temperaturi. Polukruti ostatak nakon koncentriranja u vakuumu se promiješa s 50 ml vode uz dodatak 3 ml 2N solne kiseline, krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu pri sobnoj temperaturi.
 25 Iskorištenje: 2,8 g
 Tal.: 145, 1°C

30 **d) 3-(4-amino-3-metoksi-fenil)-5-metoksi-3H-[1,3,4]-oksdiazol-2-on hidroklorid**

- U smjesu koja se sastoji iz 2,8 g 5-metoksi-3-(3-metoksi-4-nitro-fenil)-3H-[1,3,4]oksdiazol-2-ona, 250 ml metanola i 0,3 g Pd/C pri sobnoj temperaturi se uvodi vodik dok se potroši teorijsku količinu. Zatim se katalizator odfiltrira i filtrat se koncentrira. Ostatak se preuzme u etil ester octene kiseline, proizvod se istaloži s metanolnom solnom kiselinom, odsisa se i osuši u vakuumu.
 35 Iskorištenje: 2,0 g
 Tal.: 245, 9°C

e) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-(2-metoksi-4-(5-metoksi-2-okso-3H-[1,3,4]-oksdiazol-3-il)-fenil)-urea

- 40 K otopini od 0,39 g 5-metoksi-3-(4-amino-3-metoksi-fenil)-3H-[1,3,4]oksdiazol-2-on hidroklorida i 0,2 ml trietilamina u 5 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4-fluor-benzoil-izocijanata u acetonitrilu i smjesu se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi. Nastalu krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.
 Iskorištenje: 0,16 g
 Tal.: 211, 1°C

45 Analogno je proizvedena:

f) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-(2-metil-4-(5-metilamino-2-okso-3H-[1,3,4]-oksdiazol-3-il)-fenil)-urea

Tal. : 198, 0°C

50 **g) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[2-klor-4-(5-metil-[1,3,4]-oksadiazol-2-il)-fenil]urea**

- Smjesu od 138 mg 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[2-klor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-uree, 180 mg acetanhidrida, 260 mg piridina i 3 ml dioksana grije se 8 sati pri 80°C. Zatim se smjesu izrotira u vakuumu i ostatak se pomiješa s vodom/ledenom octenom kiselinom, nastalu krutu tvar se odsisa, otopi se u diklormetan/metanolu (1:1) i otopinu se odvoji od netopivog dijela filtracijom. Ostatak nakon koncentriranja u vakuumu se promiješa s etanolom i krutu tvar se odsisa.
 55 Iskorištenje: 11 mg
 Tal.: 198,2°C

Primjer 10**a) 5-(2-nitro-fenil)-[1,3,4]oksdiazol-2-il-amin**

K otopini od 3,6 g hidrazida 2-nitro-benzojeve kiseline u 20 ml acetonitrila dokaplje se 4 ml 5M otopine bromcijana u acetonitrilu. Pri tome najprije nastane bistra otopina, a zatim se izluči talog, koji se promiješa, odsisa, ispere se s acetonitriлом i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 4,3 g

Tal.: 211,2°C

b) 5-(2-amino-fenil)-[1,3,4]oksdiazol-2-il-amin

U otopinu od 350 mg 5-(2-nitro-fenil)[1,3,4]-oksdiazol-2-il-amina pod normalnim tlakom se uvodi vodik do utroška teorijske količine. Katalizator se odsisa, smjesu se koncentrira i zaostali uljasti ostatak se očisti kromatografijom na stupcu (protočno sredstvo: diklormetan: metanol = 95:5; silika gel).

Iskorištenje: 200 mg

Tal.: 199,0°C

c) 1-[2-(5-amino-[1,3,4]oksdiazol-2-il)-fenil]-3-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-urea

K otopini od 70 mg 5-(2-amino-fenil)-[1,3,4]oksdiazol-2-il-amina u 2 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4-fluor-benzoil-izocijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Krutu tvar se zatim odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 95 mg

Tal.: 205,8°C

Primjer 11**a) N-[4-(N-hidroksikarbamimidoil)-2-trifluormetoksi-fenil]-acetamid**

Smjesu koja se sastoji iz 610 mg N-(4-cijano-2-tri-fluormetoksi-fenil)-acetamida, 15 ml izopropanola, 255 mg hidroksilamin hidroklorida i 410 mg natrijevog acetata kuha se 5 sati pod refluksom. Kad se ohladi netopivi dio se odfiltrira, filtrat se koncentrira, preuzme se u malo izopropanola, proizvod se istaloži dodatkom vode do prvog zamućenja i zatim miješanjem, odsisa se i osuši.

Iskorištenje: 280 mg

Tal.: 178,2°C

b) N-[4-(5-okso-4,5-dihidro-[1,2,4]oksdiazol-3-il)-2-tri-fluormetoksi-fenil]-acetamid

Smjesu koja se sastoji iz 130 mg N-[4-(N-hidroksikarbamimidoil)-2-trifluormetoksi-fenil]-acetamida, 2 ml N-metil pirolidona, 0,55 ml piridina i 0,049 ml etil estera klormravljene kiseline miješa se 5 sati pri 80°C. Kad se ohladi razrijedi se s vodom i proizvod se izmučka s 20 ml etil estera octene kiseline. Organsku fazu se osuši preko natrijevog sulfata i ispari se u vakuumu pri 40°C.

Iskorištenje: 200 mg

Tal.: smola

c) 3-(4-amino-3-trifluormetoksi-fenil)-4H-[1,2,4]-oks-diazol-5-on hidroklorid

Smjesu koja se sastoji iz 200 mg N-[4-(5-okso-4,5-di-hidro-[1,2,4]oksdiazol-3-il)-2-trifluormetoksi-fenil]-acetamida, 10 ml metanola i 0,5 ml 4M otopine solne kiseline u dioksanu miješa se 15 sati pri sobnoj temperaturi. Kad se hlapljivi sastojci izotiraju ostane žućkasto ulje.

Iskorištenje: 190 mg

Tal.: ulje

d) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[4-(5-okso-4,5-di-hidro-[1,2,4]oksdiazol-3-il)-2-trifluormetoksi-fenil]-urea

K otopini od 95 mg 3-(4-amino-3-trifluormetoksi-fenil)-4H-[1,2,4]-oksdiazol-5-on hidroklorida i 0,054 ml Hiinigove baze u 4 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4,5-difluor-benzoil-izo-cijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Krutu tvar se zatim odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 55 mg

Tal.: 224,5°C

Analogno su proizvedeni sljedeći primjeri:

e) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[4-(5-okso-4, 5-dihidro-[1,2,4]oksdiazol-3-il)-2-trifluormetoksi-fenil]-urea

Tal. 230, 1°C

f) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[2-klor-4-(5-okso-4,5-di-hidro-[1,2,4]oksdiazol-3-il)-fenil]-urea

Tal. 243,6°C

Primjer 12

a) 5-metil-2-(3-metil-4-nitro-fenil)-1,2-dihidro-pirazol-3-on

Smjesu od 500 mg 3-metil-4-nitro-fenilhidrazina, 0,32 ml metil estera octene kiseline i 20 ml toluola grije se 8 sati pri 100°C. Kad se ohladi reakcijsku smjesu se koncentrira u vakuumu i ostatak se promiješa u t-butil-metil eteru. Krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 380 mg

Tal.: 179,0°C

b) 2-(4-amino-3-metil-fenil)-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-on

U smjesu od 350 mg 5-metil-2-(3-metil-4-nitro-fenil)-1, 2-dihidro-pirazol-3-ona, 70 mg Pd/C i 50 ml tetrahidro-furana uvodi se vodik pod normalnim tlakom do utroška teorijske količine. Zatim se katalizator odsisa, smjesu se koncentrira u vakuumu do suhog i ostatak se promiješa u t-butil-metil eteru. Krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 280 mg

Tal.: 59,3°C

c) 1-(2-klor-4-fluor-benzoil)-3-[2-metil-4-(3-metil-5-okso-2,5-dihidro-pirazol-1-il)-fenil]-urea

K otopini od 71 mg 2-(4-amino-3-metil-fenil)-5-metil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona u 6 ml acetonitril dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4-fluor-benzoil-izo-cijanata u acetonitrilu i smjesu se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi. Nastalu krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 70 mg

Tal.: 225,5°C

Primjer 13

a) 1-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-3-(2-klor-4,5-di-fluor-benzoil)-urea

K otopini od 142 mg 2-(1H-benzimidazol-2-il)-fenil-amina u 8 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4,5-difluor-benzoil-izocijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Krutu tvar se zatim odsisa i osuši u vakuumu.

Iskorištenje: 250 mg

Tal.: 268°C (rasp.)

Analogno su proizvedeni:

b) 5-{2-[3-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-ureido]-fenil}-furan-2-karbonska kiselina

Tal. 239, 3°C

c) 5-{2-[3-(2-klor-4-fluor-benzoil)-ureido]-fenil}-furan-2-karbonska kiselina

Tal. 236,3°C

Primjer 14

a) 3-(4-klor-3-nitro-fenil)-6-metil-4H-[1,2,4]triazin-5-on

Smjesu koja se sastoji iz 322 mg 4-klor-3-nitro-benzojeva kiselina-amidrazon hidroklorida, 12 ml etanola i 0,18 ml etil piruvata grije se 60 minuta pri 80°C. Kad se ohladi talog se odsisa, ispere se s malo etanola i u osuši se u vakuumu pri 4 0°C.

Iskorištenje: 115 mg

Tal.: 247, 1°C

b) 3-(4-klor-3-nitro-fenil)-5,6-dimetil-[1,2,4]triazin

Ovaj spoj dobiven je analogno prethodnom primjeru počevši od 2,3-butandiona.

Tal.: 167, 7°C

c) 3-(3-amino-4-klor-fenil)-6-metil-4H-[1,2,4]triazin-5-on

Ovaj spoj dobiven je redukcijom 3-(4-klor-3-nitro-fenil)-6-metil-4H-[1,2,4]triazin-5-ona s kositrenim kloridom.
Tal.: 258, 1°C

d) 2-klor-S-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)-fenilamin

Ovaj spoj dobiven je redukcijom 3-(4-klor-3-nitro-fenil)-5, 6-dimetil-[1,2,4]triazina s kositrenim kloridom.
Tal.: 211,8°C

e) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[2-klor-5-(6-metil-5-okso-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-3-il)-fenil]-urea

K otopini od 60 mg 3-(3-amino-4-klor-fenil)-6-metil-4H-[1,2,4]triazin-5-ona u 8 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4,5-difluor-benzoil-izocijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.
Iskorištenje: 75 mg
Tal.: 236, 6°C

f) 1-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-3-[2-klor-5-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)-fenil]urea

K otopini od 75 mg 2-klor-5-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)-fenilamina u 8 ml acetonitrila dokaplje se otopinu ekvivalentne količine 2-klor-4,5-difluor-benzoil-izocijanata i smjesu se miješa 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.
Iskorištenje: 105 mg
Tal.: 229,2°C

Primjer 15a) 1-(4-fluor-2-nitro-fenil)-piperidin-3-karbonska kiselina kiselina amid

Smjesu koja se sastoji iz 1,62 g 2,5-difluor-nitro-benzola, 1,9 g nipekotamida i 10 ml NMP-a grije se 2 sata pri 80°C uz miješanje. Pusti se ohladiti i zatim se doda 30 ml vode i smjesu se miješa još 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Izlučeni talog se odsisa i osuši u vakuumu.
Iskorištenje: 2,8 g
Tal.: 142,5°C

b) 1-(2-amino-4-fluor-fenil)-piperidin-3-karbonska kiselina amid hidroklorid

Otopinu od 2,67 g amida 1-(4-fluor-2-nitro-fenil)-piperidin-3-karbonske kiseline u 100 ml THF-a pomiješa se s 260 mg Pd/C. Tu smjesu se hidrira pod normalnim tlakom u mućkalici do teorijskog utroška vodika. Zatim se smjesu zakiseli s klorovodikom otopljenim u octenom esteru, krutu tvar se odsisa i ispere s metanolom i filtrat se koncentrira u vakuumu. Ostatak se protrlja s terc-butilmetil eterom i krutu tvar se odsisa i osuši u vakuumu.
Iskorištenje: 2,45 g
Tal.: 159,2°C

c) 1-{2-[3-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-ureido]-4-fluor-fenil}-piperidin-3-karbonamid

U otopinu od 109 mg 1-(2-amino-4-fluor-fenil)-piperidin-3-karbonska kiselina amid hidroklorida u 5 ml acetonitrila dokaplje se uz miješanje ekvimolarnu otopinu 2-klor-4,5-difluor-benzoilizocijanata u acetonitrilu. Smjesu se miješa 6 sati pri sobnoj temperaturi, talog se odsisa i osuši u vakuumu pri sobnoj temperaturi.
Iskorištenje: 150 mg
Tal.: 216,0°C

Primjer 16a) 1-(4-fluor-2-nitro-fenil)-piperidin-4-karbonska kiselina

Smjesu koja se sastoji iz 1,62 g 2,5-difluornitro-benzola, 1,9 g piperidin-4-karbonske kiseline i 10 ml NMP-a grije se 2 sata pri 80°C uz miješanje. Pusti se ohladiti i zatim se doda 30 ml vode i smjesu se namjesti slabo kiselim s 2N solnom kiselinom i miješa se pri sobnoj temperaturi. Izlučeni talog se odsisa i osuši u vakuumu.
Iskorištenje: 3,4g
Tal.: 143,7°C

b) 1-(2-amino-4-fluor-fenil)-piperidin-4-karbonska kiselina hidroklorid

Otopinu od 804 mg 1-(4-fluor-2-nitro-fenil)-piperidin-4-karbonske kiseline u 40 ml octenog estera pomiješa se s 3,8 g kositar-2-klorida i miješa se 2 sata pri sobnoj temperaturi. Zatim se doda 50 ml vode i smjesu se filtrira preko sloja za bistrjenje. Fazu u octenom esteru se odvoji, osuši se preko natrijevog sulfata i izrotira, pri čemu se dobije polukruti ostatak koji se izravno podvrgava daljnjoj pretvorbi.

Iskorištenje: 395 mg

Tal.: sirov proizvod

c) 1-{2-[3-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-ureido]-4-fluor-fenil}-piperidin-4-karbonska kiselina

U otopinu od 53 mg hidroklorida 1-(2-amino-4-fluor-fenil)-piperidin-4-karbonske kiseline u 3 ml acetonitrila dokaplje se uz miješanje ekvimolarnu otopinu 2-klor-4,5-difluor-benzoilzocijanata u acetonitrilu. Smjesu se miješa 6 sati pri sobnoj temperaturi, talog se odsisa i osuši u vakuumu pri sobnoj temperaturi.

Iskorištenje: 75 mg

Tal.: 215,9°C

Primjer 39

c) 1-{2-[3-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-ureido]-4-fluor-fenil}-piperidin-4-karbonska kiselina natrijeva sol

Otopinu od 100 mg 1-(2-[3-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-ureido]-4-fluor-fenil)-piperidin-4-karbonske kiseline u 8 ml izopropanola zagrijanu na 60°C pomiješa se s ekvimolarnom količinom 2N natrijeve lužine i nakon dodatka 20 ml vode polako se ohladi uz miješanje. Izlučeni proizvod se odsisa, ispere se izopropanolom i vodom i osuši se u vakuumu.

Iskorištenje: 85 mg

Tal. 160°C (rasp.)

Primjer 41

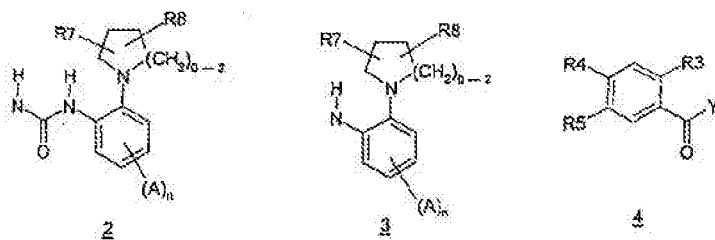
c) 1-{2-[3-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-ureido]-4-klor-fenil}-piperidin-4-karbonska kiselina

Smjesu koja se sastoji iz 90 mg metil estera 1-{2-[3-(2-klor-4,5-difluor-benzoil)-ureido]-4-klor-fenil}-piperidin-4-karbonske kiseline (Primjer 15), 9,6 mg litijevog hidroksida, 3 ml vode, 3 ml metanola i 3 ml THF-a pusti se stajati 36 sati pri sobnoj temperaturi. Hlapljivi dio se odstrani vakuumu pri sobnoj temperaturi i ostatak se namjesti na pH = 4 s 2N solnom kiselinom. Talog koji pri tome nastane se odsisa i očisti se kromatografijom na stupcu (silika gel, protočno sredstvo: metilenklorid: metanol = 9:1).

Iskorištenje: 30 mg

Tal.: smola

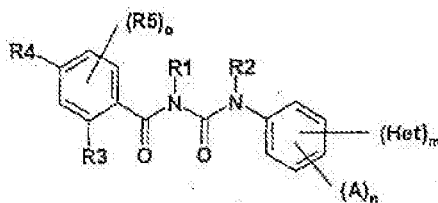
Spojevi formule I mogu se proizvesti tako da uree formule 2 ili anilinski derivati formule 3 reagiraju s aroil-izocijanatima, s reaktivnim kiselinskim derivatima, s kiselinskim kloridima ili s anhidridima formule 4,



u kojima R3, R4, R5, R7, R8, A i X imaju gore navedena značenja.

Tablica I

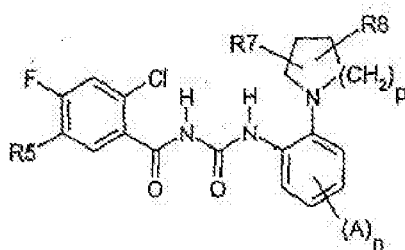
Spojevi formule I



Prim.	R1	R2	R3	R4	(R5) ₀	(A) _n	(Het) _m
1c	H	H	Cl	F	5-F	2-fluor	4-((1,2,4)-triazol-1-il)
2c	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-metil-4H-(1,2,4)-triazol-3-il)
3	H	H	Cl	F	5-F	2-OMe	4-(5-metil-4H-(1,2,4)-triazol-3-il)
4d	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(1,2,4-triazol-3-octena kiselina-5-il)
5e	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-metil-4-(2-karboksifenil)-4H-(1,2,4)-triazol-3-il)
6d	H	H	Cl	F	5-F	2-klor	5-(5-metil-(1,2,4)-triazol-3-il)

Prim.	R1	R2	R3	R4	(R5) ₀	(A) _n	(Het) _m
6e	H	H	Cl	F	5-F	2-klor	3-(4H-(1,2,4)-triazol-3-il)
6f	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(5-hidroksi-1-H-(1,2,4)-triazol-3-il)
7c	H	H	Cl	F	H	2-klor	4-(1H-tetrazol-5-il)
7d	H	H	Cl	F	5-F	2-klor	4-(1H-tetrazol-5-il)
7e	H	H	Cl	F	H	2-OCF ₃	4-(1H-tetrazol-5-il)
7f	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(1H-tetrazol-5-il)
8c	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-hidroksi-(1,3,4)-oksdiazol-2-il)
8d	H	H	Cl	F	H	-H	2-(5-hidroksi-(1,3,4)-oksdiazol-2-il)
8e	H	H	Cl	F	5-F	2-OMe	4-(5-hidroksi-(1,3,4)-oksdiazol-2-il)
8f	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-hidroksi-(1,3,4)-oksdiazol-2-il)
8g	H	H	Cl	F	H	-H	2-(1,3,4-oksdiazol-2-il)
8h	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(1,3,4-oksdiazol-2-il)
9e	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-metoksi-2-okso-1,3,4-oksdiazol-3-il)
9f	H	H	Cl	F	H	2-Me	4-(5-metilamino-2-okso-1,3,4-oksdiazol-3-il)
9g	H	H	Cl	F	H	2-klor	4-(5-metil-1,3,4-oksdiazol-2-il)
10c	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-amino-1,3,4-oksdiazol-2-il)
11d	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(5-okso-4,5-dihidro-(1,2,4)-oksdiazol-3-il)
11e	H	H	Cl	F	H	2-OCF ₃	4-(5-okso-4,5-dihidro-(1,2,4)-oksdiazol-3-il)
11f	H	H	Cl	F	H	-Cl	4-(5-okso-4,5-dihidro-(1,2,4)-oksdiazol-3-il)
12c	H	H	Cl	F	H	2-Me	4-(3-metil-5-okso-pirazol-1-il)
13a	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(benzimidazol-2-il)
13b	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-karboksi-tur-2-il)
13c	H	H	Cl	F	H	-H	2-(5-karboksi-tur-2-il)
14e	H	H	Cl	F	5-F	2-klor	5-(6-metil-5-okso-4H-(1,2,4)-triazin-3-il)
14f	H	H	Cl	F	5-F	2-klor	5-(5,6-dimetil-(1,2,4)-triazin-3-il)

Tablica II
Spojevi formule Ia



Ia

Prim.	R5	(A) _n	R7	(A) _n	R8	p	Tal.
15	F	5-F	H	H	3-CONH ₂	2	216,0
16	F	5-F	H	H	4-COOH	2	221,7
17	F	5-F	H	H	3-COOH	2	184,2
18	H	5-F	H	H	3-COOH	2	205,6
19	H	5-F	H	H	3-CONH ₂	2	205,0
20	H	5-F	H	H	4-COOH	2	230,7
21	F	5-SO ₂ Me	H	H	3-COOH	2	smola
22	H	5-SO ₂ Me	H	H	3-COOH	2	smola
23	F	5-CF ₃	H	H	3-COOH	2	smola
24	H	5-CF ₃	H	H	3-COOH	2	smola
25	H	4-Me	H	H	3-COOH	2	188,4
26	F	4-Me	H	H	3-COOH	2	184,9
27	F	5-Me	H	H	3-COOH	2	219,4
28	H	5-Me	H	H	3-COOH	2	228,3
29	F	5-Cl	H	H	4-COOMe	2	206,6
30	H	5-Cl	H	H	4-COOMe	2	211,2
31	F	5-Cl	H	H	3-COOH	2	203,6
32	H	5-Cl	H	H	3-COOH	2	215,8
33	F	5-COOMe	H	H	3-COOH	2	227,3

34	H	5-COOMe	H	H	3-COOH	2	219,4
35	F	5-F	H	H	3-COOEt	2	ulje
36	H	5-F	H	H	3-COOEt	2	145,2
37	F	5-F	H	H	3-CONEt ₂	2	ulje
38	H	5-F	H	H	3-CONEt ₂	2	178,2
39	F	5-F	H	H	4-COOMe	2	207,0
40	H	5-F	H	H	4-COOMe	2	187,2
41	F	5-COOMe	H	H	4-COOMe	2	221,1
42	H	5-COOMe	H	H	4-COOMe	2	205,3
43	H	5-CF ₃	H	H	4-COOH	2	219,9
44	F	5-SO ₂ Me	H	H	4-COOMe	2	231,5
45	H	5-SO ₂ Me	H	H	4-COOMe	2	228,2
46	H	5-CF ₃	H	H	4-COOH	2	206,3
47	F	5-CF ₃	H	H	4-COOMe	2	smola
48	F	H	H	H	3-COOH	1	smola
49	H	5-CF ₃	H	H	4-COOMe	2	smola
50	F	5-COOH	H	H	3-COOH	2	198,4
51	F	5-F	4-fenil	H	4-COOH	2	241,6
52	F	4-COOH	H	H	4-COOMe	2	238,6
53	F	4-F	H	H	4-COONa	2	160,9
54	F	H	H	H	4-COOH	2	221,6
55	F	5-Cl	H	H	4-COOH	2	smola
56	H	H	H	H	4-COOH	2	227,4
57	F	5-F	H	H	4-COOH(Tris sol)	2	180,6
58	F	5-CF ₃	H	H	3-COOEt	2	184,6
59	F	5-F	4-fenil	H	4-COOMe	2	218,2
60	F	5-F	4-fenil	H	4-CONH ₂	2	235,4

Spojevi formule I odlikuju se povoljnim učinkom na metabolizam lipida i ugljikohidrata, oni posebno smanjuju količinu šećera u krvi i stoga su prikladni za liječenje tipa 2 dijabetesa, inzulinske rezistencije, dislipidemije i metaboličkog sindroma (sindroma X). Nadalje, ovi spojevi su prikladni za profilaksu i liječenje arteriosklerotičnih pojava. Ovi spojevi se mogu upotrijebiti sami ili u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima koje snizuju šećer u krvi.

Učinkovitost spojeva ispitana je kako slijedi.

10 Ispitivanje aktivnosti glikogen fosforilaze

Učinak spojeva na aktivnost aktivnog oblika glikogen fosforilaze (GPa) izmjeren je u obrnutom smjeru, praćenjem sinteze glikogena iz glukoza-1-fosfata pomoću utvrđivanja oslobađanja anorganskog fosfata. Sve reakcije su provedene po dva puta u mikrotitarskim pločicama s 96 jamica (Half Area Plates, Costar br. 3696), pri čemu je mjerena promjena apsorpcije zbog stvaranja reakcijskog proizvoda pri navedenoj valnoj duljini u Multiskan Ascent Elisa Reader-u (Lab Systems, Finska). Za mjerenje enzimskog djelovanja GPa u obrnutom smjeru, primijenjeno je mjerenje pretvorbe glukoza 1-fosfata u glikogen i anorganski fosfat općom metodom koju su opisali Engers et al. (Engers H.D, Shechoskv S., Madsen N.B., Can. J. Biochem 1970 Jul; 48(7):746-754) sa slijedećim modifikacijama. Humanu glikogen fosforilazu (na primjer s pribl. 0,76 mg proteina/ ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH) se otopi u otopini pufera E (25 mM 6-glicerofosfata, pH 7,0, 1 mM EDTA i 1 mM ditioneitolu) i razrijedi se s puferom T (50 mM hepesa, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂·6H₂O) i doda se 5 mg/ml glikogena razrijeđenog na koncentraciju od 10 µg proteina/ml. Ispitne tvari se pripreve kao 10 mM otopine u DMSO i razrijede se na 50 µM s otopinom pufera T. U 10 µl te otopine doda se 10 µl 37,5 mM glukoze (otopljene u otopini pufera T i 5 mg/ml glikogena), te 10 µl otopine humane

- glikogen fosforilaze (10 µg proteina/ml) i 20 µl glukoza 1-fosfata, 2,5 g mM. Bazalna vrijednost aktivnosti glikogen fosforilaze u odsutnosti ispitne tvari utvrđena je dodatkom 10 µl otopine pufera T (0,1% DMSO). Smjesu se inkubira 40 minuta pri sobnoj temperaturi i oslobođeni anorganski fosfat se izmjeri općom metodom koju su opisali Drueckes et al. (Drueckes P., Schinzel R., Palm D., Anal. Biochem. 1995 Sep 1;230(1):173-177) uz slijedeće modifikacije: u 50 µl enzimske smjese doda se 50 µl zaustavne otopine koja sadrži 7,3 mM amonijevog molibdata, 10,9 mM cinkovog acetata, 3,6% askorbinske kiseline i 0,9% SDS-a. Nakon inkubacije 60 minuta pri 45°C, izmjeri se apsorbaciju pri 820 nm. Za određivanje pozadinske apsorbacije, u posebnu smjesu doda se zaustavnu otopinu neposredno nakon dodatka otopine glukoza 1-fosfata.
- 10 Ovaj pokus je proveden s ispitnom tvari koncentracije 10 µM posebno za utvrđivanje inhibicije glikogen fosforilaze in vitro pomoću ispitne tvari.

Tablica 2: Biološko djelovanje

Primjer	% inhibicije kod 10 µM
1c	94
2c	94
3	100
4d	90
5e	9

15

Primjer	% inhibicije kod 10 µM
6d	100
6e	100
6f	98
7c	100
7d	100
7e	100
7f	100
8c	96
8d	100
8e	97
8f	99
8g	98
8h	100
9e	20
9f	54
9g	79
10c	100
11d	100
11e	98
11f	98
12c	85
13a	48
13b1	100
13c	100
14e	97
14f	100
15c	0,3

Primjer	% inhibicije kod 10 µM
16c	0,01
17	0,01
18	0,02
19	1,0
20	0,04

21	0,3
22	1,1
23	0,03
24	0,09
25	0,06
26	0,04
27	0,02
28	0,04
29	0,01
30	0,02
31	0,01
32	0,03
33	1,0
34	3,2
35	0,3
36	0,3
37	3,9
38	4,6
39	0,01
40	4,6
41	0,01

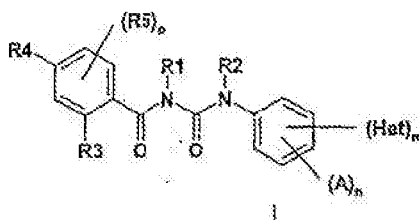
Primjer r	% inhibicije kod 10 μ M
42	0,01
43	0,15
44	0,05
45	0,8
46	0,01
47	0,01
48	0,01
49	0,01
50	0,01

Iz tablice se vidi da spojevi formule I inhibiraju djelovanje glikogen fosforilaze i stoga uzrokuju smanjenje količine šećera u krvi.

5

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spojevi formule I,



10

naznačeni time, da u njima

R1 i R2 međusobno neovisno predstavljaju H, (C₁-C₆)-alkil, pri čemu alkil može biti supstituiran sa supstutuentom iz niza koji čine OH, O-(C₁-C₄)-alkil, NH₂, NH-(C₁-C₄)-alkil ili N-[(C₁-C₆)-alkil]₂, O-(C₁-C₆)-alkil, -CO-(C₁-C₆)-alkil, COO-(C₁-C₆)-alkil, (C₁-C₆)-alkilen-COOH ili (C₁-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil;

15

R3 i R4 su međusobno neovisno F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₄)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil ili (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

20

R5 je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₄)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil ili (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

A je H, F, Cl, Br, OH, NO₁, CN, (C₁-C₆)-alkil, CO- (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO (C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, O-(C₁-C₆)-alkil, S(O)₁₋₂-(C₁-C₆)-alkil-, NH -(C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂, COOH, COO- (C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-alkil, SO₂N-((C₁-C₆)-alkil)₂ ili NHCOR₆, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani sa supstituentom iz niza koji čine F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH- (C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂ ili OCO-(C₁-C₆)-alkil;

R₆ je H, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, (C₁-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil, (C₁-C₆)-alkilen-CO- (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₁-C₆)-alkilen -CONH₂, (C₆-C₁₀)-aril, (C₁-C₄)-alkilen-(C₆-C₁₀)-aril, heteroaril, (C₁-C₄)-alkilen-heteroaril ili CO-heteroaril, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, O-(C₁-C₄)-alkilom, COO- (C₁-C₄)-alkilom ili N-((C₁-C₄)-alkil)₂ i pri čemu aril i heteroaril mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄)-alkilom, S-COO- (C₁-C₄)-alkilom, N-((C₁-C₄)-alkil)₂ ili (C₁-C₆)-alkilom; n je 0, 1, 2 ili 3; m je 1, 2, 3, 4 ili 5; o je 0, 1, 2 ili 3;

Het je heterociklički 4- do 7-člani prsten, koji može sadržavati do 4 heteroatoma N, O ili S kao članove prstena, pri čemu je izuzet pirol i pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran s R₇, R₈ i R₉;

R₇, R₈, R₉ su međusobno neovisno H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, OH, okso, O-(C₁-C₆)-alkil, NH₂, NH- (C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-alkil, COO -(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH- (C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, (C₀-C₆)-alkilen-aril ili (C₁-C₆)-alkilen-CO O- (C₁-C₆)-alkil; gdje alkil, alkenil, alkinil, alkilen i aril mogu biti supstituirani sa COOH, CONH₂, CONH- (C₁-C₆)-alkilom, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, OCO-(C₁-C₆)-alkilom, F, Cl, (C₁-C₆)-alkilom ili O-(C₁-C₆)-alkilom; i

2 od ostataka R₇, R₈ i R₉ mogu zajedno tvoriti prsten kondenziran na Het; kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

2. Spojevi formule I prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da u njima R₁ i R₂ su H;

R₃ i R₄ su međusobno neovisno F, Cl ili Br;

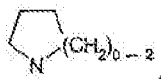
R₅ je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₄)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil ili (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

A je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO (C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, O-(C₁-C₆)-alkil, S (O)₁₋₂-(C₁-C₆)-alkil-, NH -(C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil); COOH, COO- (C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-alkil, SO₂N-((C₁-C₆)-alkil)₂ ili NHCOR₆, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, COOH, COO- (C₁-C₆)-alkilom, CONH₂, CONH-H- (C₁-C₆)-alkilom, CON -((C₁-C₆)-alkil)₂ ili OCO- (C₁-C₆)-alkilom;

R₆ je H, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, (C₁-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, (C₁-C₆)-alkilen-CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₁-C₆)-alkilen-CON H₂, (C₆-C₁₀)-aril, (C₁-C₄)-alkilen- (C₆-C₁₀)-aril, heteroaril, (C₁-C₄)-alkilen-heteroaril ili CO-heteroaril, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani višestruko s F, Cl, Br, O-(C₁-C₄)-alkilom, COO-(C₁-C₄)-alkilom ili N-((C₁-C₄)-alkil)₂ i pri čemu aril i heteroaril mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄)-alkilom S-COO-(C₁-C₄)-alkil, N-((C₁-C₄)-alkil)₂ ili (C₁-C₆)-alkilom;

n je 0, 1 ili 2;
m je 1; o je 0 ili 1;

Het je triazolil, tetrazolil, oksdiazolil, pirazolil, benzimidazolil, furil, triazinil ili



pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran s R₇, R₈ i R₉;

R₇, R₈, R₉ su međusobno neovisno H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, OH, okso, O-(C₁-C₆)-alkil, NH₂, NH- (C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-alkil, CO O-(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, (C₀-C₆)-alkilen-aril ili (C₁-C₆)-alkilen-CO

O- (C₁-C₆)-alkil; pri čemu alkil, alkenil, alkinil, alkilen i aril mogu biti supstituirani sa COOH, CONH₂, CONH- (C₁-C₆)-alkilom, CON-((C₁-C₆)-alkil)₂, OCO-(C₁-C₆)-alkil, F, Cl, (C₁-C₆)-alkil ili O-(C₁-C₆)-alkilom;

i gdje 2 od radikala R₇, R₈ i R₉ mogu zajedno tvoriti prsten kondenziran na Het;
kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

3. Spojevi formule I prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačeni time**, da u njima

R₁ i R₂ predstavljaju H;

R₃ i R₄ su međusobno neovisno F, Cl ili Br;

R₅ je H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₄)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil, SO₂-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil ili (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

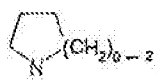
A je H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, CO- (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, SO₂- (C₁-C₆)-alkil;

n je 0, 1 ili 2;

m je 1;

o je 0 ili 1;

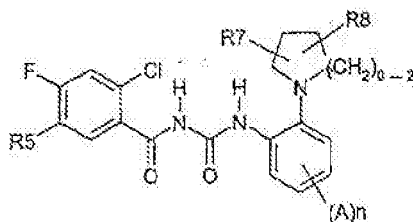
Het je triazolil, tetrazolil, oksdiazolil, furil, triazinil ili



pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran s R₇, R₈ i R₉;

R₇, R₈, R₉ su međusobno neovisno H, (C₁-C₆)-alkil, OH, okso, NH₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkil, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkil ili CON-((C₁-C₆)-alkil)₂; gdje alkil može biti supstituiran sa COOH, kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

4. Spojevi formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačeni time**, da u spojevima koji imaju strukturu Ia



Ia

R₅ je H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, SO₂- (C₁-C₆)-alkil;

A je H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-COOH, (C₀-C₆)-alkilen-COO- (C₁-C₆)-alkil, SO₂- (C₁-C₆)-alkil;

R₇ je H, (C₁-C₆)-alkil, (C₀-C₆)-alkilen-aril, O- (C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkinilni, arilni, alkenilni i alkinilni ostaci mogu biti jednostruko ili višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

R₈ je - (C=O)-X;

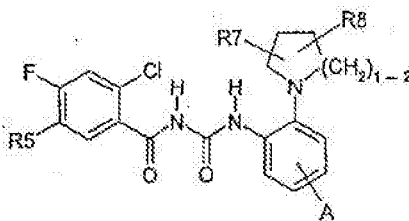
X je OH, O-(C₁-C₆)-alkil, NH₂, NH- (C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₅)-alkil)₂;

m je 1, 2;

n je 1, 2;

kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

5. Spojevi formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4, **naznačeni time**, da u spojevima strukture Iaa



Iaa

R₅ je H, F;

A je H, F, Cl, (C₁-C₆)-alkil, CF₃, C(O)-(C₁-C₆)-alkil, COOH, SO₂-(C₁-C₆)-alkil;

R7 je H, fenil;

R8 je - (C=O)-X;

X je OH, O-(C₁-C₆)-alkil, NH₂, NH-(C₁-C₆)-alkil, N-((C₁-C₆)-alkil)₂;

kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

6. Lijek, **naznačen time**, da on sadrži jedan ili više spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5.

7. Lijek, **naznačen time**, da on sadrži jedan ili više spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5 i najmanje jednu daljnju aktivnu tvar.

8. Lijek prema zahtjevu 7, **naznačen time**, da on kao daljnju aktivnu tvar sadrži jedan ili više antidijabetika, hipoglikemijske aktivne tvari, inhibitore HMGCoA-reduktaze, inhibitore resorpcije holesterina, PPAR gama agoniste, PPAR alfa agoniste, PPAR alfa/gama agoniste, fibrate, MTP inhibitore, inhibitore resorpcije žučne kiseline, CETP inhibitore, polimere koji apsorbiraju žučnu kiselinu, sredstva koja induciraju LDL-receptor, ACAT inhibitore, antioksidante, inhibitore lipoprotein-lipaze, inhibitore ATP-citrat-lijaze, inhibitore sinteze skvalena, lipoprotein(a)antagoniste, inhibitore lipaze, inzulin, sulfonilureu, bigvanid, meglitinid, tiazolidindion, inhibitore α -glukozidaze, aktivne tvari koje djeluju na o ATP ovisan kalijev kanal beta stanica, CART agoniste, NPY agoniste, MC4 agoniste, oreksin agoniste, H3 agoniste, TNF agoniste, CRF agoniste, CRF BP-antagoniste, urokortin agoniste, 63 agoniste, MSH (agoniste hormona koji stimulira melanocyte)agoniste, CCK agoniste, inhibitore ponovnog vezanja serotonina, miješane serotoninse i noradrenergne spojeve, 5HT agoniste, bombesin agoniste, galanin antagoniste, hormon rasta, spojeve koji oslobađaju hormon rasta, TRH agoniste, 2- i 3-modulatore proteina koji se mogu osloboditi, leptin agoniste, DA agoniste (bromo-kriptin, dopreksin), inhibitore lipaze/amilaze, PPAR modulatore, RXR modulatore ili TR-6 agoniste ili amfetamin.

9. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za smanjenje šećera u krvi.

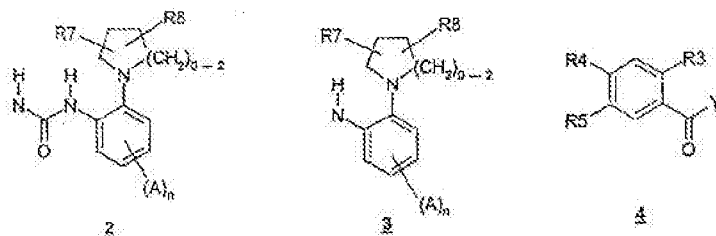
10. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za liječenje tipa 2 dijabetesa.

11. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za liječenje metabolizma lipida i ugljikohidrata.

12. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za liječenje arteriosklerotičnih pojava.

13. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za liječenje inzulinske rezistencije.

14. Postupak za proizvodnju spojeva formule I, **naznačen time**, da urea formule 2 ili anilinski derivat formule 3 reagira s aroil-izocianatima, s reaktivnim kiselinskim derivatima, s kiselinskim kloridima ili s anhidridima, formule 4,

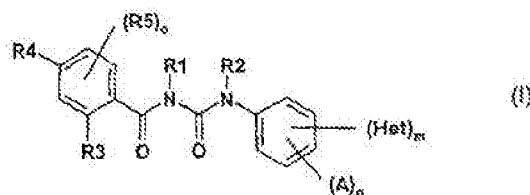


u kojoj R3, R4, R5, R7, R8, A i X imaju gore navedena značenja.

15. Postupak za proizvodnju lijeka koji sadrži jedan ili više spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5, **naznačen time**, da se aktivnu tvar pomiješa s farmaceutski prikladnim nosačem i tu smjesu se dovede u oblik prikladan za aplikaciju.

SAŽETAK

Izum se odnosi na heterociklički supstituirane benzoiluree, kao i na njihove fiziološki podnošljive soli i na njihove fiziološki funkcionalne derivate. Izum se posebno odnosi na spojeve formule (I),



u kojoj su skupine definirane kao u opisu, kao i na njihove fiziološki podnošljive soli, te na postupke za pripremu ovih spojeva. Ovi spojevi su prikladni npr. za liječenje tipa 2 dijabetesa.