

azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények,
Acil-4-karboxi-fenil-karbamid-származékok, eljárás ezek előállítására és ezek alkalmazása

P 0 5 0 0 4 4 0

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

R7, R8, R9 és R10 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-alkil, O-alkenil, O-alkinil, O-SO₂-alkil, alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport, ahol az alkilcsoportok, alkenilcsoportok és alkinilcsoportok adott

5 esetben egy vagy több F, Cl vagy Br szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül H, alkilcsoport, amely adott esetben OH, O-alkil, NH₂, NH-alkil, N(alkil)₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, O-alkil, CO-

alkil, COO-alkil, alkilén-COOH vagy alkilén-COO-alkil,

24, 25 és 26
R3, ^{együttől függetlenül} jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11,

10 COOR11, N(R12)(R13), alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport vagy cikloalkil-alkilén, ahol az alkilcsoportok cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

15 ~~R4 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport vagy cikloalkil-alkilén, ahol az alkilcsoportok cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,~~

20 R5 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport vagy cikloalkil-alkilén, ahol az alkilcsoportok, cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

25 R6 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, ~~cikloalkilcsoport vagy cikloalkil-alkilén, ahol az alkilcsoportok,~~

~~cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-
R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,~~

R11 jelentése H, alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport, ahol az alkilcsoport, alkenilcsoport és alkinilcsoport adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, OH vagy O-alkil szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

R12 és R13 jelentése egymástól függetlenül H, alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-alkilén), COO-alkil, COO-alkenil, fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő, F, Cl, CN, OH, alkilcsoport, O-alkil, CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkil vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, vagy

R12 és R13 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben legfeljebb kettő további heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazhat, és amely adott esetben legfeljebb négy F, Cl, Br, OH, oxocsoport, alkilcsoport vagy N(R14)(R15) szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

R14 és R15 jelentése egymástól függetlenül H, alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-alkilén, COO-alkil, COO-alkenil, fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, alkilcsoport, O-alkil, CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkil vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

R16 és R17 jelentés egymástól függetlenül H, alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport, cikloalkil-alkilén, COO-alkil, COO-alkenil, fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, alkilcsoport, O-alkil, CF₃, OCF₃, COOH, COO-alkil vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, vagy

R16 és R17 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben legfeljebb kettő további heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazhat és amely adott esetben legfeljebb négy F, Cl, Br, OH, oxocsoport, alkilcsoport vagy N-
(R14)(R15) szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

ahol R11, R12, R13, R14, R15, R16 és R17 valamilyen nemes
csoportot jelent,

azzal a megszorítással, hogy R3, R7, R8, R9 és R10 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.

A találmány kiterjed a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és
5 ezek előállítására. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók
II. típusú diabétesz kezelésére.

jellemző leírás: (1)



Dr. BOROS ISTVÁN

P0500440

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY***azokat tartalmazó gyógyszerkészítmény*

Acil-4-karboxi-fenil-karbamid-származékok, eljárás ezek előállítására és ezek
alkalmazása

A találmány acil-4-karboxi-fenil-karbamid-származékokra, ezek fiziológiailag
alkalmazható sóira és fiziológiai funkcionális származékaira vonatkozik. A találmány
5 kiterjed a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek előállítására.

Az EP 0 193 249 számú irat tumor elleni hatással rendelkező acil-karboxi-fenil-
karbamid-származékokat ismertet.

A találmány feladata olyan vegyületek kidolgozása, amelyek felhasználhatók a II.
típusú diabétesz megelőzésére és kezelésére. A találmány feladata különösen olyan új
10 vegyületek kidolgozása, amelyek lényegesen jobb hatással rendelkeznek, mint az EP 0
193 249 számú iratból ismert vegyületek.

A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek, a képletben
R7, R8, R9 és R10 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(1-6
szénatomos alkil), O-(2-6 szénatomos alkenil), O-(2-6 szénatomos alkinil), O-
15 SO₂-(1-4 szénatomos alkil), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos
alkenilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport, ahol az alkilcsoportok,
alkenilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl vagy Br
szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott
20 esetben OH, O-(1-4 szénatomos alkil), NH₂, NH-(1-4 szénatomos alkil), N(1-6
szénatomos alkil)₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, O-(1-6 szénatomos

alkil), CO-(1-6 szénatomos alkil), COO-(1-6 szénatomos alkil), (1-6 szénatomos alkilén)-COOH vagy (1-6 szénatomos alkilén)-COO-(1-6 szénatomos alkil),

R3 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R4 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R5 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok, cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R6 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok, cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R11 jelentése H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport, ahol az alkilcsoport, alkenilcsoport és alkinilcsoport

adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, OH vagy O-(1-4 szénatomos alkil) szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

- 5 R12 és R13 jelentése egymástól függetlenül H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), COO-(1-4 szénatomos alkil), COO-(2-4 szénatomos alkenil), fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, 1-6 szénatomos alkilcsoport, O-(1-6 szénatomos alkil), CF₃, OCF₃, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, vagy
- 10 R12 és R13 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 3-7 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben legfeljebb kettő további heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazhat, és amely adott esetben legfeljebb négy F, Cl, Br, OH, oxocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy N(R14)(R15) szubsztituenssel szubsztituálva lehet,
- 15 R14 és R15 jelentése egymástól függetlenül H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), COO-(1-4 szénatomos alkil), COO-(2-4 szénatomos alkenil), fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, 1-6 szénatomos alkilcsoport, O-(1-6 szénatomos alkil), CF₃, OCF₃, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet,
- 20 R16 és R17 jelentés egymástól függetlenül H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), COO-(1-4 szénatomos alkil), COO-(2-4 szénatomos alkenil), fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, 1-6 szénatomos alkilcsoport, O-(1-6 szénatomos alkil), CF₃, OCF₃, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, vagy
- 25 R16 és R17 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 3-7 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben legfeljebb kettő további
- 30

heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazhat és amely adott esetben legfeljebb négy F, Cl, Br, OH, oxocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy N(R14)(R15) szubsztituenssel szubsztituálva lehet, azzal a megszorítással, hogy R3, R7, R8, R9 és R10 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek fiziológiailag alkalmazható sóira.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol egy vagy több változó jelentése az alábbi:

R7, R8, R9 és R10 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy O-(1-6 szénatomos alkil), ahol az alkilcsoportok adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehetnek,

R1 és R2 jelentése hidrogénatom,

R3 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11 vagy COOR11 szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R4 jelentése H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,

R5 jelentése H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,

R6 jelentése H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,

R11 jelentése H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, (1-8 szénatomos alkilén)-O-(1-8 szénatomos alkil) vagy (1-8 szénatomos alkil)-OH, ahol az alkilcsoportok adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehetnek,

R12 és R13 jelentése egymástól függetlenül H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy

R12 és R13 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 3-7 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben legfeljebb kettő további

heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazhat, és amely adott esetben legfeljebb négy F, Cl, Br, OH, oxocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy N(R14)(R15) szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

- 5 R14 és R15 jelentése egymástól függetlenül H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), COO-(1-4 szénatomos alkil), COO-(2-4 szénatomos alkenil), fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, 1-6 szénatomos alkilcsoport, O-(1-6 szénatomos alkil), CF₃, OCF₃, COOH, COO-(1-6
- 10 szénatomos alkil) vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol egy vagy több változó jelentése az alábbi:

- R7, R8, R9 és R10 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, CH₃ vagy CF₃,
- 15 R1, R2 és R5 jelentése hidrogénatom,
- R3 jelentése H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,
- R4 jelentése H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos
- 20 alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,
- R6 jelentése H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,
- 25 R11 jelentése H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,
- R12 és R13 jelentése H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy
- R12 és R13 jelentése a kapcsolódó nitrogénatómmal együtt 5-6 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy további oxigénatomot
- 30 tartalmazhat,

és ezek fiziológiaiilag alkalmazható sói.

Külön kiemeljük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol egy vagy több változó jelentése az alábbi:

R7, R8, R9 és R10 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, CH₃ vagy CF₃,

5 R1, R2, R4, R5 és R6 jelentése hidrogénatom,

R3 jelentése H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,

R11 jelentése H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehet,

10 R12 és R13 jelentése H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy

R12 és R13 jelentése a kapcsolódó nitrogénatómmal együtt 5-6 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy további oxigénatómot tartalmazhat,

és ezek fiziológiaiilag alkalmazható sói.

15 Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R3 jelentése hidrogénatómtól eltérő. R3 előnyös jelentése -OCF₃.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R7, R8, R9 és R10 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatómtól eltérő. Különösen előnyös, ha R7, R8, R9 és R10 közül legalább az egyik jelentése F vagy Cl.

20 Különösen előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R7, R8, R9 és R10 közül legalább kettő jelentése F vagy Cl.

Különösen előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R7, R8, R9 és R10 jelentése 2-Cl, 4-F, 5-F és H.

25 Az (I) általános képletben többször előforduló csoportok, így az O-R11 csoportok jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól függetlenül azonos vagy eltérő.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek racemát formáira, elegyeire és tiszta enantiomerjeire, valamint diasztereomerjeire és ezek keverékeire.

Az R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16 és R17 jelentésében előfordul alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak.

A farmakológiailag alkalmazható sók a kiindulási, vagyis alapvegyülethez viszonyított nagyobb vízőldékonyságuk miatt adott esetben különösen előnyösek gyógyszer hatóanyagként történő alkalmazásra. Ezek a sók farmakológiailag alkalmazható aniont vagy kationt tartalmaznak. A találmány szerinti vegyületek

5 farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sóira példaként említhetők az olyan savakkal képzett sók, mint a szerves savak, így sósav, hidrogénbromid, foszforsav, metafoszforsav, salétromsav és kénsav, valamint szerves savak, így ecetsav, benzolszulfonsav, benzoecet, citromsav, etánszulfonsav, fumársav, glükonsav, glikolsav, izetionsav, tejsav, laktobionsav, maleinsav, almasav, metánszulfonsav,

10 borostyánkősav, p-toluolszulfonsav és borkősav. A farmakológiailag alkalmazható bázikus sókra példaként említhetők az ammóniumsók, alkálifémsók, így nátriumsó és káliumsó, valamint alkáliföldfémsók, így magnéziumsó és kalciumsó, valamint a trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propándiol), dietanolamin, lizin és dietilénamin só.

15 Különösen előnyösek az (I) általános képletű vegyületek trometamol sói (a továbbiakban TRIS, TRISHidroximetil-metilamin). Ezek a sók jobb biológiai hozzáférhetőséget mutatnak, mint a megfelelő szabad savak.

A találmány értelmében a farmakológiailag nem alkalmazható anionnal képzett sók, például a trifluoracetát hasznos köztermékként alkalmazhatók farmakológiailag

20 alkalmazható sók előállítására vagy tisztítására és/vagy felhasználhatók nem-terápiás, így in vitro alkalmazásokra.

A „fiziológiai funkciós származék” kifejezés kiterjed a találmány szerinti vegyületek összes lehetséges fiziológiai alkalmazható származékára, így észterekre, amelyek embereknek és emlős állatoknak adagolhatók, és a szervezetben belül

25 közvetlenül vagy közvetve találmány szerinti vegyületté vagy ennek aktív metabolitjává alakulnak.

A „fiziológiai funkciós származék” kifejezés kiterjed továbbá a találmány szerinti vegyületek prodrug formáira (például H. Okada és munkatársai: Chem. Pharm. Bull. 42 57-61 (1994)). Az ilyen prodrug formák in vivo találmány szerinti vegyületekké

30 bomlanak. Adott esetben az ilyen prodrug formák önmagukban is hatékonyak lehetnek.

A találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak továbbá különböző polimorf formákban, így amorf és kristályos polimorf formákban. Az oltalmi kör kiterjed a találmány szerinti vegyületek összes lehetséges polimorf formáira.

Az (I) általános képletű vegyületre történő utalás ezért felöleli a fent ismertetett (I) általános képletű vegyületeket, valamint ezek fent ismertetett sóit, szolvátjait és 5 fiziológiai funkciók származékait.

Az (I) általános képletű vegyületek adagolhatók további hatóanyagokkal kombinálva is.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a kívánt biológiai hatás eléréséhez szükséges mennyisége különböző faktoroktól függ, amikre példaként említhető az alkalmazott vegyület, az adott alkalmazás, az adagolás módja és a beteg klinikai 10 állapota. A napi dózis általában 0,3-100 mg/kg, előnyösen 0,3-50 mg/kg, különösen előnyösen 0,3-10 mg/kg testtömeg. Az intravénás dózis például 0,3-1,0 mg/kg, ami előnyösen adagolható 10-100 ng/kg/perc infúzió formájában. Az ilyen célra alkalmas 15 infúziós oldat például 0,1 ng – 10 mg, előnyösen 1 ng – 10 mg hatóanyagot tartalmaz 1 ml térfogatra vonatkoztatva. A dózisegység, például 1 mg – 10 g hatóanyagot tartalmaz. Az injekciós ampulla például 1-100 mg hatóanyagot tartalmaz. Az orálisan adagolható dózisegység, így a tabletta vagy kapszula hatóanyagtartalma általában 1,0-1000 mg, előnyösen 10-600 mg. A fent említett állapotok kezelésére vagy 20 megelőzésére az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók önmagukban vagy előnyösen gyógyszerészeti hordozóanyaggal előállított gyógyszerkészítmény formájában. A gyógyszerészeti hordozóanyag egyrészt összeférhető a készítmény más komponenseivel, másrészt nem károsítja a beteg egészségét. Hordozóanyagként alkalmazhatók szilárd és/vagy folyékony anyagok, és ezek alkalmazásával a 25 hatóanyagot előnyösen dózisegység formájában szereljük ki, amelyre példaként említhető a tabletta, amely 0,05-95 tömeg% hatóanyagot tartalmaz. A gyógyszerkészítményben alkalmazható további gyógyszer hatóanyag, beleértve egy további (I) általános képletű vegyületet. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket a szokásos gyógyszerészeti eljárásokkal állítjuk elő, amelyek elsősorban a hatóanyag 30 gyógyszerészeti hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal történő összekeveréséből áll.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények adagolhatók orálisan, rektálisan, topikálisan, perorálisan (például szublinguálisan) és parenterálisan (például szubkután, intramuszkulárisan, intradermálisan vagy intravénásan), ahol az előnyös adagolási módot a kezelt betegség típusától és súlyosságától, és az alkalmazott (I) általános képletű vegyülettől függően választjuk meg. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény kisserelhető draszté vagy drasztírozott retard készítmény formájában is. Előnyösek a savnak és gyomorsavnak ellenálló készítmények. A gyomorsavnak ellenálló bevonatra példaként említhető a cellulózacetátftalát, polivinilacetátftalát, hidroxipropilmetil-cellulózftalát és a metakrilsav és metakrilsav-metilészter anionos polimerjei.

10 Az orálisan adagolható készítményekre példaként említhetők a meghatározott mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tabletta, szopogató tabletta, kapszula, por, granulátum, vizes vagy nem-vizes folyadékban felvett oldat, szuszpenzió, valamint olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban típusú emulzió. Mint fent említettük, ezek a gyógyszerkészítmények megfelelő módszerekkel előállíthatók, melyek egyik lépése, hogy a hatóanyagot az adott esetben egy vagy több segédanyagot tartalmazó hordozóval érintkeztetjük. A gyógyszerkészítmény előállításához általában úgy járunk el, hogy a hatóanyagot a folyékony és/vagy finoman eloszlatott szilárd hordozóanyaggal egyenletesen elkeverjük, és a kapott keveréket kívánt esetben kissereljük. Így például a tabletta előállítható a vegyületet tartalmazó por vagy 15 granulátum préselésével vagy formálásával, melynek során adott esetben egy vagy több további komponenst alkalmazunk. A préselt tabletták előállíthatók az adott esetben kötőanyagot, csúsztatószer, inert hígítóanyagot és/vagy egy vagy több felületaktív anyagot vagy diszpergálószer tartalmazó szabadon folyó készítmény, például por vagy granulátum megfelelő berendezésben történő tablettázásával. A formált tabletta 20 előállítható továbbá egy folyékony hígítószerrel nedvesített, poralakú vegyület megfelelő berendezésben történő formálásával.

A perorális (szublinguális) adagolásra alkalmas készítményre példaként említhető a szopogató tabletta, amely az (I) általános képletű vegyület mellett ízesítőanyagot, előnyösen szacharózt, gumiarábikumot vagy tragantot tartalmaz, valamint a pasztilla,

ahol a hatóanyag inert alapba, így zselatin és glicerín vagy szacharóz és gumiarábikum alapba van bedolgozva.

A parenterális adagolásra alkalmas készítményre példaként említhetők az (I) általános képletű vegyületek steril vizes készítményei, amelyek előnyösen izotónikusak a kezelt beteg vérével. Az ilyen készítmények előnyösen adagolhatók intravénásan, valamint szubkután, intramuszkuláris vagy intradermális injekció formájában. Az ilyen készítmények előállításához a vegyületet vízzel keverjük, és a kapott oldatot sterilizáljuk, és a vérrel izotónikussá tesszük. Az injektálható találmány szerinti készítmény általában 0,1-5 tömeg% hatóanyagot tartalmaz.

A rektális adagolásra alkalmas készítményre példaként említhető a dózisegység formájában kiszerelt szuppozitórium. Az ilyen készítmények előállításához az (I) általános képletű vegyületet egy vagy több szokásos szilárd hordozóval, például kakaóvajjal keverjük, és a keveréket formáljuk.

A topikális adagolásra alkalmas készítményre példaként említhető a kenőcs, krém, lotion, paszta, spray, aeroszol és olaj. Hordozóanyagként alkalmazható vazelin, lanolin, polietilénglikol, alkohol és két vagy több ilyen anyag kombinációja. A hatóanyag koncentrációja általában 0,1-15 tömeg%, előnyösen 0,5-2 tömeg%.

A transzdermális adagolásra alkalmas készítményre példaként említhető az egyedi tapaszt, amely alkalmas a beteg epidermiszével kialakított hosszan tartó kontaktusra. A tapaszt a hatóanyagot általában adott esetben puffertolt vizes oldatban felvett oldat és/vagy tapadószerben felvett diszperzió vagy polimerben felvett diszperzió formájában tartalmazza. A hatóanyag koncentrációja általában mintegy 1-35 tömeg%, előnyösen mintegy 3-15 tömeg%. A hatóanyag adagolásának különleges módját jelenti az elektrotranszport vagy iontoforézis alkalmazásával végzett adagolás (Pharmaceutical Research 2(6), 318 (1986)).

A kombinációs készítményekben további hatóanyagként alkalmazhatók a következők: tetszőleges antidiabetikum, a Rote Liste 2001 kiadvány 12. fejezetében felsorolt vegyületek közül. Ezek a vegyületek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyülettel előnyösen kombinálhatók szinergetikus hatásfokozás érdekében. A hatóanyag kombináció adagolása megvalósítható a hatóanyagok elkülönített

adagolásával vagy kombinációs készítmény formájában, amelyben egy készítményen belül több hatóanyag van jelen. A legtöbb alább megjelölt hatóanyag ismert az USP Dictionary of USAN and International Drug Names, U5 Pharmacopeia, Rockville (2001) kiadványból.

- 5 Az antidiabetikumra példaként említhetők az inzulin és inzulin-származékok, így Lantus (lásd www.lantus.com) vagy HMR 1964, gyorsan ható inzulin (US 6,221,633), a GLP-1 származékok, így a WO 98/08871 számú iratban (Novo Nordisk A/S) ismertetett vegyületek, továbbá orálisan hatékony hipoglikémiás hatóanyagok.

- 10 Az orálisan hatékony hipoglikémiás hatóanyagokra előnyös példaként említhetők a szulfonilkarbamidok, biguanidinok, meglitinid, oxadiazolidindionok, tiazolidindionok, glükózidáz-inhibitorok, glukagon antagonisták, GLP-1-agonisták, káliumcsatorna nyitók, például a WO 97/26265 és WO 99/03861 számú iratokban (Novo Nordisk A/S) ismertetett vegyületek, inzulin szenzitizátorok, májenzim inhibitorok, amelyek résztvesznek a glükoneogenezis és/vagy glikogenolízis
15 stimulálásában, glükózfelvétel modulátorok, az anyagcserét befolyásoló vegyületek, így antihiperlipidémiás és antilipidémiás hatóanyagok, vegyületek, amelyek csökkentik a tápanyagfelvételt, PPAR agonisták, PXR agonisták és a β -sejtek ATP-függő káliumcsatornájára ható vegyületek.

- 20 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket HMGC_oA-reduktáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a szimvasztatin, fluvasztatin, pravasztatin, lovasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin és rozuvasztatin.

- 25 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket koleszterin receptor inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az ezetimib, tikveszid és pamakveszid.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket PPAR gamma agonistával kombináljuk, amelyre példaként említhető a roziglitazon, pioglitazon, JTT-501 és GI 262570.



A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket PPAR alfa agonistával kombináljuk, amelyre példaként említhető a GW 9578 és GW 7647.

5 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket vegyes PPAR alfa/gamma agonistával kombináljuk, amelyre példaként említhető a GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 és AVE 0847, valamint a PCT/US 11833, PCT/US 11490 és DE 10142734.4 számú iratban ismertetett vegyületek.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket fibráttal kombináljuk, amelyre példaként említhető a fenofibrát, klofibrát és bezafibrát.

10 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket MTP inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az implitamid, BMS-201038 és R-103757.

15 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket epesav reszorpciós inhibitorral (lásd US 6,245,744 és US 6,221,897 számú irat) kombináljuk, amelyre példaként említhető a HMR 1741.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket CETP inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a JTT-705.

20 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket polimer epesav adszorberrel kombináljuk, amelyre példaként említhető a kolesztiramin és koleszolvam.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket LDL-receptor indukálóval (lásd US 6,342,512 irat) kombináljuk, amelyre példaként említhető a HMR1171 és HMR1586.

25 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket ACAT inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az avaszimib.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket antioxidánssal kombináljuk, amelyre példaként említhető az OPC-14117.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket lipoprotein-lipáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az NO-1886.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket ATP-citrát-liáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az SB-204990.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket szkvalén-szintetáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a BMS-
5 188494.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket lipoprotein(a) antagonistával kombináljuk, amelyre példaként említhető a CI-1027 vagy nikotinsav.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket
10 lipáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az orlisztát.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket inzulinnal kombináljuk.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket szulfonilkarbamiddal kombináljuk, amelyre példaként említhető a tolbutamin,
15 glibenklamid, glipicid és glimepirid.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket biguaniddal kombináljuk, amelyre példaként említhető a metformin.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket meglitiniddel kombináljuk, amelyre példaként említhető a repaglinid.

20 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket tiazolidindionnal kombináljuk, amelyre példaként említhető a troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rozigitazon és a WO 97/41097 számú iratban (Dr. Reddy's Research Foundation) ismertetett vegyületek, elsősorban 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-kinazolinil-metoxi]-fenil]-metil]-2,4-tiazolidindion.

25 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket alfa-glükozidáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a miglitol és akarbóz.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket a béta-sejtek ATP-függő káliumcsatornájára ható vegyülettel kombináljuk, amelyre
30 példaként említhető a tolbutamin, glibenklamid, glimepirid, gliazid és repaglinid.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket több fent ismertetett vegyülettel kombináljuk, amelyre példaként említhető szulfonilkarbamid és metformin, szulfonilkarbamid és akarbóz, repaglinid és metformin, inzulin és szulfonilkarbamid, inzulin és metformin, inzulin és troglitazon, inzulin és lovasztatin kombinációja.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket olyan hatóanyagokkal kombináljuk, mint a CART modulátorok (Asakawa, A. és munkatársai: "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Hormone and Metabolic Research 33(9), 554-558 (2001)), NPY-antagonisták, így naftalin-1-szulfonsav-{4-[(4-amino-kinazolin-2-ilamino)-metil]-ciklohexilmetil}-amid-hidroklorid (CGP 71683A)), MC4-agonisták (például 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonsav-[2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-klórfenil)-2-oxo-etil]-amid (WO 01/91752)), orexin-antagonisták (például 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-karbamid-hidroklorid (SB-334867-A)), H3-agonisták (3-ciklohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propán-1-on-oxálsavsó (WO 00/63208)), TNF-agonisták, CRF-antagonisták (például [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluorén-4-il]-dipropilamin (WO 00/66585)), CRF BP-antagonisták (például urokortin), urokortin agonisták, β 3-agonisták (például 1-(4-klór-3-metánszulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol-hidroklorid (WO 01/83451)), MSH (melanocita stimuláló hormon) agonisták, CCK-A agonisták (például {2-[4-(4-klór-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciklohexiletil)-tiazol-2-ilkarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-ecetsav-trifluorecetsavsó (WO 99/15525)), szerotonin újbóli felvételét gátló vegyületek (például dexfenfluramin), vegyes szerotonin és noradrenerg vegyületek (például WO 00/71549), 5HT-agonisták, (például 1-(3-etilbenzofurán-7-il)-piperazin-oxálsavsó (WO 01/09111)), bombezin-agonisták, galanin-antagonisták, növekedési hormonok (például humán növekedési hormonok), növekedési hormont felszabadító vegyületek (6-benziloxi-1-(2-diizopropilamino-etilkarbamoil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karbonsav-terc-butilészter (WO 01/85695)), TRH-agonisták (például EP 0 462 884), szétkapcsoló

protein 2- vagy 3-modulátorok, leptinagonisták (például Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia: „Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity”, Drugs of the Future 26(9), 873-881 (2001)), DA-agonisták (például bromokriptin vagy doprexin), lipáz/amiláz inhibitorok (például WO 00/40569), PPAR modulátorok (például WO 00/78312), RXR modulátorok vagy TR- β -agonisták.

10 A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag leptin (Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema: „Perspectives in the therapeutic use of leptin”, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2(10), 1615-1622 (2001)).

A találmány egyik megvalósítási formájában a továbbító anyag dexamfetamin vagy amfetamin.

A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag fenfluramin vagy dexfenfluramin.

15 A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag szibutramin.

A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag orlisztát.

A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag mazindol vagy fentermin.

20 A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket ballaszt anyagokkal kombináljuk, melyekre példaként említhetők az oldhatatlan ballaszt anyagok, így karob/karomax (Zunft H. J. és munkatársai: „Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia”, Advances In Therapy 18(5), 230-6 (2001)). A karomax egy karob tartalmú termék, amelyet a Nutrinova cég (Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main, 25 Németország) forgalmaz. A karomax hatóanyaggal történő kombinálás megvalósítható az (I) általános képletű vegyület és a karomax külön adagolásával vagy kombinációs készítmény alkalmazásával. A karomax adagolható továbbá élelmiszerben, így péksüteményekben vagy müzlitermékekben.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több fent említett vegyülettel és tetszőlegesen egy vagy több további gyógyszerhatóanyaggal képzett kombinációi az oltalmi körhöz tartoznak.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az 5 oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

Példa-szám	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Só	MS**	Op.
1.	2-Cl, H, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	240*
2.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	
3.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	TRIS	ok	
4.	2-Cl, H, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
5.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
6.	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
7.	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
8.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
9.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
10.	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
11.	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
12.	2-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
13.	3-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
14.	3-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
15.	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
16.	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
17.	4-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
18.	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
19.	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
20.	2-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
21.	3-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
22.	3-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
23.	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
24.	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
25.	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
26.	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	

Példa- szám	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Só	MS**	Op.
27.	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
28.	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
29.	2-F, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
30.	2-F, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
31.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
32.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
33.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	ok	
34.	2-F, H, H, H	H	H	H	H	H	H	-	ok	
35.	2-Cl, H, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
36.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
37.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
38.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	
39.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	
40.	2-Cl, 5-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	251
41.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	268
42.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	TRIS	ok	
43.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	
44.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	
45.	2-F, 6-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
46.	2-CH ₃ , 6-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
47.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	262
48.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	236
49.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	TRIS	ok	176
50.	2-Cl, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	261
51.	2-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	273
52.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	NH ₂	-	ok	222
53.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	ok	
54.	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	ok	
55.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	ok	
56.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	256
57.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	250
58.	2-Br, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	286
59.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	253*
60.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	F	H	H	-	ok	
61.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	F	H	H	-	ok	
62.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	Cl	H	H	-	ok	
63.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	Cl	H	H	-	ok	
64.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	OCH ₃	H	H	-	ok	
65.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	NO ₂	H	H	-	ok	
66.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	-	ok	

Példa-szám	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	S6	MS**	Op.
67.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NO ₂	-	ok	
68.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	-	ok	
69.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	>300
70.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	269,5
71.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	285
72.	2-Cl, 4-F, H, H			1-pirrolidinil	H	H	H	-	ok	258
73.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	4-morfolinil	H	H	H	-	ok	274
74.	2-Cl, 4-Cl, 6-Cl, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
75.	2-Br, 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
76.	2-Br, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
77.	2-Br, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
78.	2-F, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
79.	4-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
80.	2-Cl, 4-Cl, 6-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
81.	2-CF ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
82.	2-CF ₃ , 6-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
83.	2-Cl, 3-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
84.	2-Cl, 6-F, 5-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
85.	2-Cl, 6-F, 3-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
86.	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	247
87.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	289
88.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	275,5
89.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	1-pirrolidinil	H	H	H	-	ok	209,5
90.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	1-morfolinil	H	H	H	-	ok	303
91.	2-CH ₃ , 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
92.	2-Cl, 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
93.	2-Br, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
94.	2-CH ₃ , 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
95.	2-CH ₃ , 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
96.	2-F, 4-F, 5-F	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
97.	2-CH ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
98.	2-CH ₃ , 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
99.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	NHCH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	300
100.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NH ₂	-	ok	
101.	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	261

* bomlik

** az „MS” adatoknál az ok megjelölés azt jelenti, hogy mértük a tömegspektrum vagy HPLC/MS adatot és ez igazolta a mólcsúcsot (móltömeg+H⁺)

Összehasonlító anyagként az EP 0 193 249 számú irat 5. példájában ismertetett (A) képletű vegyületet állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös hatást gyakorolnak a cukor-anyagcserére, mivel csökkentik a vércukorszintet, és ezért felhasználhatók a II. típusú
5 diabétesz kezelésére. A vegyületek alkalmazhatók önmagukban vagy további vércukorszint-csökkentő hatóanyagokkal (antidiabetikumokkal) kombinálva.

Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók továbbá a diabetikus utóhatások, például nefropátia, retinopátia, neuropátia, valamint szívinfarktus, miokardiális infarktus, perifériás artériás elzáródásos betegségek, trombózis,
10 arterioszklerózis, X szindróma, elhízás, gyulladás, immunbetegség, autoimmunbetegség, így AIDS, asztma, csontritkulás, rák, pszoriázis, Alzheimer-kór, skizofrénia és gyulladásos betegségek kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek hatékonyságát az alábbi vizsgálattal ellenőrizzük:

15 **Glikogénfoszforiláz a aktivitás vizsgálata**

A vegyületek hatását a glikogénfoszforiláz aktív formájának (GPa) aktivitására fordított irányban vizsgáljuk, melynek során a glükóz-1-foszfátból történő glikogénszintézist vizsgáljuk a szervesetlen foszfát felszabadulásának mérése alapján. A reakciókat kettős méréssel 96 mérőhelyes mikrotitráló lemezekon (Half Area Plates,
20 Costar, katalógusszám 3696) végezzük, ahol az abszorpciónak a reakciótermék képződése következtében bekövetkező változását a később megadott hullámhosszon mérjük egy Multiskan Ascent Elisa Reader berendezésen (Lab Systems, Finnország). A GPa enzimaktivitás fordított irányban történő méréséhez a glükóz-1-foszfát glikogénné és szervesetlen foszfáttá történő átalakulását mérjük Engers és munkatársai általános
25 módszerének (Engers HD, Shechosky S, és Madsen NB: Can J Biochem 48(7), 746-754 (1970)) alábbiak szerint módosított változatával:

Humán glikogénfoszforiláz a enzim (például 0,76 mg protein/ml, Aventis Pharma Deutschland GmbH), E pufferben (25 mmol/l β -glicerofoszfát, pH=7,0, 1 mmol/l EDTA és 1 mmol/l ditiotritol) felvett oldatát T pufferrel (50 mmol/l Hepes, pH=7,0,
30 100 mol/l KCl, 2,5 mmol/l EDTA, 2,5 mmol/l $MgCl_2 \times 6 H_2O$) és 5 mg/ml glikogén

alkalmazásával 10 µg protein/ml koncentrációra hígítjuk. A vizsgált hatóanyagokból 10 mmol/l koncentrációjú oldatot állítunk elő DMSO oldószerrel és T puffer oldattal 50 µmol/l koncentrációra hígítjuk. A kapott oldat 10 µl részletéhez 10 µl 37,5 mmol/l, T puffer oldatban felvett glükóz oldatot és 5 mg/ml glikogént, valamint 10 µl humán glikogénfoszforiláz a (10 µg protein/ml) és 20 µl glükóz-1-foszfát oldatot (2,5 mmol/l) adagolunk hozzá. A glikogénfoszforiláz a aktivitás alapértékét vizsgált hatóanyag távollétében 10 µl T puffer oldat (0,1% DMSO) hozzáadásával mérjük. A keveréket 40 percen keresztül szobahőmérsékleten inkubáljuk, és a felszabadult szerves foszfátot Drueckes és munkatársai általános módszerének (Drueckes P., Schinzel R. és Plam D.: Anal Biochem 230(1), 173-177 (1995) alábbiak szerint módosított változatával mérjük: 50 µl enzimelegyhez 50 µl stop oldatot (7,3 mmol/l ammóniummolibdát, 10,9 mmol/l cinkacetát, 3,6% aszkorbinsav és 0,9% SDS) adagolunk, 60 percen keresztül 45 °C hőmérsékleten inkubáljuk, és az abszorpciót 820 nm hullámhosszon mérjük. A háttér abszorpció méréséhez egy külön tételben a stop oldatot közvetlenül a glükóz-1-foszfát oldat adagolása után adjuk az elegyhez. A vizsgálatot 10 µmol/l hatóanyag koncentrációval végezzük, és így mérjük a glikogénfoszforiláz a enzim in vitro gátlását a vizsgált hatóanyaggal.

2. táblázat
Biológiai aktivitás

Példa- szám	Gátlás (%)
1.	71
2.	85
3.	93
4.	56
5.	80
6.	89
7.	93
8.	96
9.	100
10.	95
11.	95
12.	82
13.	74
14.	70
15.	90
16.	89
17.	75
18.	64
19.	94
20.	85
21.	81
22.	79
23.	59
24.	87
25.	82
26.	81
27.	90
28.	91
29.	72
30.	95
31.	98
32.	98
33.	100
34.	59
35.	94
36.	96

Példa- szám	Gátlás (%)
37.	91
38.	103
39.	98
40.	92
41.	101
42.	99
43.	100
44.	101
45.	96
46.	92
47.	98
48.	99
49.	103
50.	108
51.	96
52.	96
53.	93
54.	91
55.	100
56.	96
57.	99
58.	91
59.	92
60.	41
61.	85
62.	59
63.	92
64.	40
65.	56
66.	97
67.	92
68.	54
69.	99
70.	100
71.	95
72.	99
73.	85

Példa-szám	Gátlás (%)
74.	47
75.	84
76.	98
77.	96
78.	69
79.	58
80.	65
81.	49
82.	40
83.	34
84.	98
85.	98
86.	99
87.	102

Példa-szám	Gátlás (%)
88.	99
89.	102
90.	95
91.	94
92.	95
93.	96
94.	88
95.	96
96.	90
97.	97
98.	95
99.	95
100.	95
101.	100

Az összehasonlító anyagként alkalmazott (A) képletű vegyület 10 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációban 3% gátlást mutat.

5 A táblázat adataiból látható, hogy az (I) általános képletű vegyületek gátolják a glikogén foszforiláz a enzim aktivitását és így felhasználhatók a vércukorszint csökkentésére. Az (I) általános képletű vegyületek 14-36-szoros hatást mutatnak az összehasonlító anyagként alkalmazott (A) képletű vegyülethez viszonyítva.

10 Az alábbiakban részletesen ismertetjük egy példa szerinti vegyület előállítását. A többi (I) általános képletű vegyület analóg módon előállítható adott esetben a szokásos védőcsoportok alkalmazása mellett.

1. példa

a) 2-klórbenzoilizocianát

15 1,03 g (6,6 mmol) 2-klórbenzamid 3 ml diklórmétánban felvett szuszpenziójához 1,17 g (9,2 mmol) oxalilkloridot adagolunk, és 17 órán keresztül visszafolyatás közben melegítjük. A reakcióelegyet ezután nagyvákuumban bepároljuk, és további tisztítás nélkül a b lépésben felhasználjuk.

b) 3-[3-(2,4-diklórbenzoil)ureido]-4-metoxibenzoesav

Az (a) lépésben kapott 2-klórbenzoilizocianátot 8 ml acetonitrilben felvesszük, és 1,1 g (6 mmol) 4-amino-3-nitrobenzoésav 24 ml acetonitrilben felvett szuszpenziójával elegyítjük. A reakcióelegyet 3,5 órán keresztül visszafolyatás közben melegítjük, majd lehűlés után a csapadékot szűrjük, acetonitrillel mossuk, és vákuumban szárítjuk. Így 1,68 g (77%) kívánt terméket kapunk, olvadáspont 240 °C (bomlik).

2. példa

10

a) 4-[3-(2-klór-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-3-trifluormetoxibenzoesav

A cím szerinti vegyület előállítását egyedényes eljárásban végezzük.

30,0 g (155,8 mmol) 2-klór-4,5-trifluorbenzoésavhoz egy 1 literes gömblombikban, amely gázálló tömítéssel ellátott mechanikus keverővel és desztilláló feltéttel van ellátva, védőgáz atmoszférában 300 ml toluolt, majd kevertetés közben 29,01 ml tionilkloridot adagolunk, és 1,5 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 0,1 ml piridint adunk hozzá, és további 1,5 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyből légköri nyomáson 90 ml folyadékot ledesztillálunk (maximális fürdőhőmérséklet 125 °C). A maradék reakcióelegyet 20 °C hőmérsékletre hűtjük, és 20-35 °C közötti hőmérsékleten (jeges fürdővel hűtve) ammóniagázzal telítjük. Ezután 20 °C hőmérsékleten 160 ml THF oldószert és 120 ml ionmentesített vizet adagolunk hozzá. A vizes fázist elválasztjuk és a szerves fázist 5%-os vizes nátriumhidrogénkarbonát oldattal mossuk. A szerves fázist ezután 250 ml folyadék vákuumban 50 °C hőmérsékleten történő ledesztillálásával azeotróp módon szárítjuk. A kapott szuszpenziót 20 °C hőmérsékletre hűtjük, 17 ml oxalilkloridot adunk hozzá és 2 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten, majd 4 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyből vákuumban 50 °C hőmérsékleten 200 ml folyadékot ledesztillálunk, majd 200 ml toluollal hígítjuk, és ismét vákuumban és 50 °C hőmérsékleten 200 ml folyadékot ledesztillálunk. A reakcióelegyet ezután 20 °C hőmérsékletre hűtjük, és 26,49 g (119,8 mmol) 4-amino-3-(trifluormetoxi)benzoésav

30

75 ml THF oldószerben felvett oldatával elegyítjük. A terméket zsugorított üvegszűrőn szűrjük, és vákuumban 50 °C hőmérsékleten tömegállandóságig szárítjuk. Így 52,6 g kívánt terméket kapunk, olvadáspont 236 °C.

- 5 b) 4-[3-(2-klór-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-3-trifluormetoxibenzoészav-TRIS-só
10,0 g (22,79 mmol) 4-[3-(2-klór-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-3-trifluormetoxi-
benzoészav és 3,0 g α,α,α -TRIS-(hidroximetil)-metilamin 400 ml 2-propanolban felvett
elegyet tiszta oldat kialakulásáig visszafolyatás közben melegítjük. Az oldatot forrón
szűrjük, és 310 ml térfogatra bepároljuk. Ezután 20 °C hőmérsékletre hűtjük, és a
10 kristályos terméket elválasztjuk. Így 10,4 g kívánt terméket kapunk, olvadáspont 176
°C.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatóak, ha egy (2) általános képletű
karbamid-származékot, vagy (3) általános képletű anilin-származékot egy (4) általános
képletű aroilizocianáttal, reakcióképes savszármazékkal, savkloriddal vagy anhidriddel
15 reagáltatunk, ahol R1-R6 jelentése a fenti. A szabad sav formájában kapott (I)
általános képletű vegyület megfelelő bázissal a megfelelő fiziológiailag alkalmazható
sóvá alakítható.

Ha az eljárásban alkalmazott (4) általános képletű vegyület savklorid, akkor Y
jelentése klóratom, ha a (4) általános képletű vegyület aroilizocianát, akkor Y jelentése
20 $N=C=O$, és ha a (4) általános képletű vegyület savanhidrid, akkor Y jelentése (a)
általános képletű csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását előnyösen (4a) általános képletű
aroilizocianát alkalmazásával végezzük az A reakcióvázlat szerint.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása általában megvalósítható egy
25 egyedényes eljárással, ami jelentősen leegyszerűsíti a nagyipari előállítást. Ennek során
a (4b) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben, például toluolban megfelelő
reagenssel, például tionilkloriddal vagy oxalilkloriddal savkloriddá alakítjuk. Ennek
során a reakciók teljessé tételéhez igény szerint megfelelő katalizátort, például piridint,
NMP vagy DMF oldószert adagolunk. A reagálatlan reagens (például tionilklorid)
30 eltávolítása után a savkloridot megfelelő reagenssel, például ammóniagáz

bevezetésével vagy ammónia megfelelő oldószerben, például THF oldószerben felvett oldatának adagolásával (4b) általános képletű savamiddá alakítjuk. A reakcióelegyet annyi vízzel és megfelelő oldószerrel, például THF oldószerrel hígítjuk, hogy az összes szilárd anyag oldatba menjen. A fázisok szétválasztás után nátriumhidrogénkarbonát oldattal mossuk, és a szerves fázist szárítjuk. Ezután oxalilklorid hozzáadása után melegítéssel a (4b) általános képletű savamidot (4a) általános képletű aroilizocianáttá alakítjuk. A reagálatlan oxalilklorid eltávolítása után a (3a) általános képletű anilinszármazékot megfelelő oldószerben, így THF oldószerben oldva a (4a) általános képletű aroilizocianát oldatához adagoljuk, melynek során a reakciótermék az oldatból kicsapódik. Az (I) általános képletű vegyületet szűréssel elválasztjuk. Az (I) általános képletű vegyület sóvá alakítható, amelyhez például megfelelő oldószerben, így 2-propanolban TRIS bázissal forráspontig melegítjük, majd lehűtjük, amikor is az (I) általános képletű vegyület TRIS sója az oldatból kikristályosodik.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben

R7, R8, R9 és R10 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(1-6 szénatomos alkil), O-(2-6 szénatomos alkenil), O-(2-6 szénatomos alkinil), O-SO₂-(1-4 szénatomos alkil), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport, ahol az alkilcsoportok, alkenilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl vagy Br szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben OH, O-(1-4 szénatomos alkil), NH₂, NH-(1-4 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, O-(1-6 szénatomos alkil), CO-(1-6 szénatomos alkil), COO-(1-6 szénatomos alkil), (1-6 szénatomos alkilén)-COOH vagy (1-6 szénatomos alkilén)-COO-(1-6 szénatomos alkil),

R3 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R4 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R5 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), ahol az

alkilcsoportok, cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

5 R6 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok, cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy
10 több F, Cl, Br, O-R11, COOR11 vagy N(R16)(R17) szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

R11 jelentése H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport, ahol az alkilcsoport, alkenilcsoport és alkinilcsoport adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, OH vagy O-(1-4 szénatomos alkil) szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

15 R12 és R13 jelentése egymástól függetlenül H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), COO-(1-4 szénatomos alkil), COO-(2-4 szénatomos alkenil), fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, 1-6 szénatomos
20 alkilcsoport, O-(1-6 szénatomos alkil), CF₃, OCF₃, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, vagy

R12 és R13 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 3-7 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben legfeljebb kettő további heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazhat, és
25 amely adott esetben legfeljebb négy F, Cl, Br, OH, oxocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy N(R14)(R15) szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

R14 és R15 jelentése egymástól függetlenül H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), COO-(1-4 szénatomos alkil), COO-(2-4 szénatomos alkenil), fenilcsoport vagy SO₂-fenil,
30

ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, 1-6 szénatomos alkilcsoport, O-(1-6 szénatomos alkil), CF₃, OCF₃, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

- 5 R16 és R17 jelentés egymástól függetlenül H, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkenilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), COO-(1-4 szénatomos alkil), COO-(2-4 szénatomos alkenil), fenilcsoport vagy SO₂-fenil, ahol a fenilgyűrű adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, CN, OH, 1-6 szénatomos alkilcsoport, O-(1-6 szénatomos alkil), CF₃, OCF₃, COOH, COO-(1-6
- 10 szénatomos alkil) vagy CONH₂ szubsztituenssel szubsztituálva lehet, vagy
- R16 és R17 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 3-7 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben legfeljebb kettő további heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmazhat, és amely adott esetben legfeljebb négy F, Cl, Br, OH, oxocsoport, 1-4 szénatomos
- 15 alkilcsoport vagy N(R14)(R15) szubsztituenssel szubsztituálva lehet,
- azzal a megszorítással, hogy R3, R7, R8, R9 és R10 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő,
- és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.

- 20 2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol
- R7, R8, R9 és R10 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy O-(1-6 szénatomos alkil), ahol az alkilcsoportok adott esetben egy vagy több fluoratómmal szubsztituálva lehetnek,
- R1 és R2 jelentése hidrogénatom,
- 25 R3 jelentése H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, szubsztituálatlan O-fenil, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkilén), ahol az alkilcsoportok cikloalkilcsoportok és alkinilcsoportok adott esetben egy vagy több F, Cl, Br, O-
- 30 R11 vagy COOR11 szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek,

- 30

- R4 jelentése H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratommal szubsztituálva lehet,
- 5 R6 jelentése H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratommal szubsztituálva lehet,
- R11 jelentése H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratommal szubsztituálva lehet,
- R12 és R13 jelentése H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy
- 10 R12 és R13 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5-6 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy további oxigénatomot tartalmazhat,
- és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.
- 15 4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol R7, R8, R9 és R10 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, CH₃ vagy CF₃, R1, R2, R4, R5 és R6 jelentése hidrogénatom,
- R3 jelentése H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratommal szubsztituálva lehet,
- 20 R11 jelentése H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több fluoratommal szubsztituálva lehet,
- R12 és R13 jelentése H vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy
- R12 és R13 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5-6 tagú telített heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egy további oxigénatomot
- 25 tartalmazhat,
- és ezek fiziológiailag alkalmazható sói.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek trometamolsó formájában.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.
7. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy vagy több vércukorszint-csökkentő hatóanyagot tartalmaz.
8. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy vagy több sztatint tartalmaz.
9. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása II. típusú diabétesz kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
10. Az 1-5 igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása vércukorszint-csökkentő gyógyszerkészítmény előállítására.
11. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és legalább egy további vércukorszint-csökkentő hatóanyag alkalmazása II. típusú diabétesz kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
12. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és legalább egy további vércukorszint-csökkentő hatóanyag alkalmazása vércukorszint-csökkentő gyógyszerkészítmény előállítására.
13. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, amely egy vagy több 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot gyógyszerészeti hordozóanyaggal keverjük, és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.
14. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (2) általános képletű karbamid-származékot vagy (3) általános képletű anilin-

származékot (4) általános képletű aroilizocianáttal, reakcióképes savszármazékkal, savkloriddal vagy anhidriddel reagáltatunk, a képletekben R1-R10 jelentése az 1. igénypontban megadott.

- 5 15. A 14. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (4a) általános képletű aroilizocianát-származékot egy (3a) általános képletű savval reagáltatunk, a képletekben R1-R10 jelentése az 1. igénypontban megadott.
- 10 16. Eljárás (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag alkalmazható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy a szabad sav (I) általános képletű vegyületet megfelelő bázissal reagáltatjuk.
- 15 17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázis α,α,α -TRIS-(hidroximetil)-metilamin (trometamol).
18. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy az A reakcióvázlat szerint, ahol R1-R10 jelentése az 1. igénypontban megadott, egy 1. lépésben egy (4b) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben és
20 megfelelő reagenssel savkloriddá alakítunk,
egy 2. lépésben a kapott savkloridot megfelelő oldószerben megfelelő reagenssel (4b) általános képletű savamiddá alakítjuk,
egy 3. lépésben a (4b) általános képletű savamidot oxalilkloriddal (4a) általános képletű aroilizocianát-származékká alakítjuk,
25 egy 4. lépésben a (4a) általános képletű aroilizocianát-származékot (3a) általános képletű anilin-származékkal reagáltatjuk megfelelő oldószerben, melynek során szabad sav (I) általános képletű vegyület keletkezik, és
egy 5. lépésben a szabad sav (I) általános képletű vegyületet bázissal fiziológiailag alkalmazható sóvá alakítjuk.

A meghatalmazott:

DANUBIA

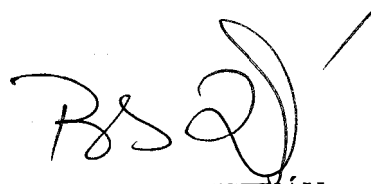
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



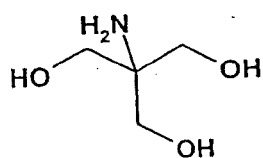
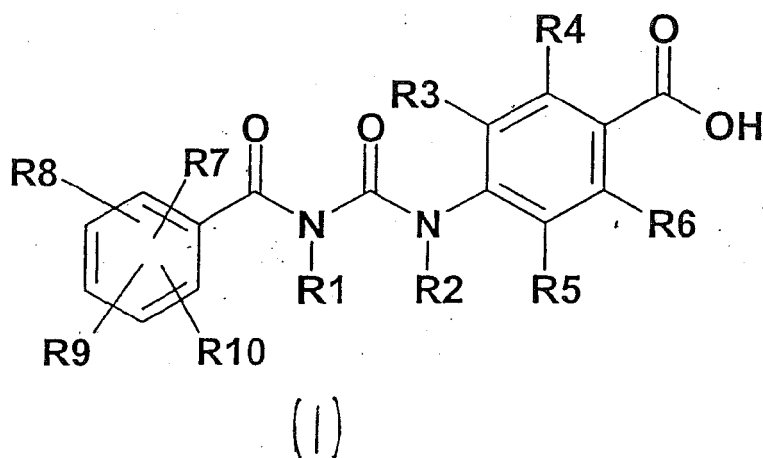
Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

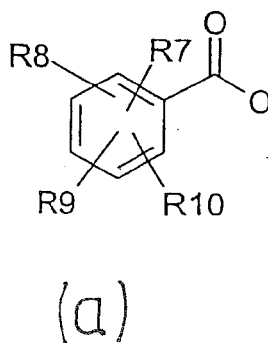
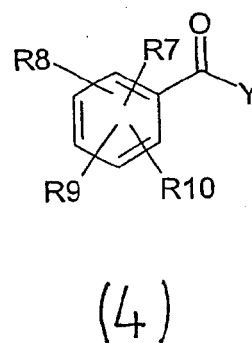
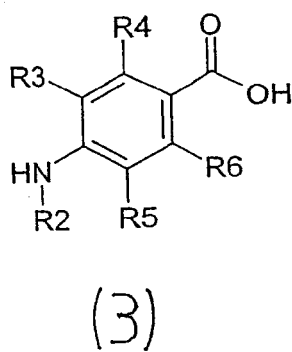
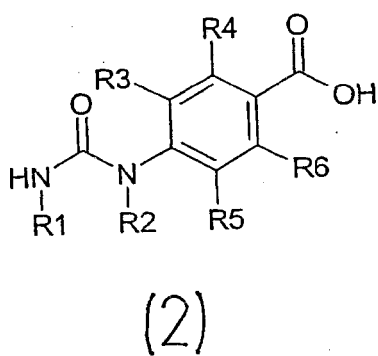
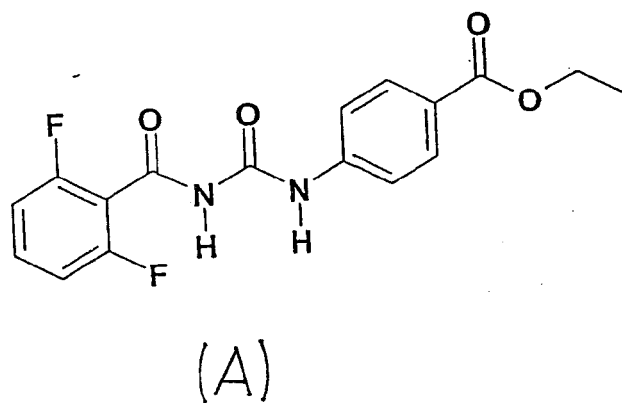
3 lap rajz



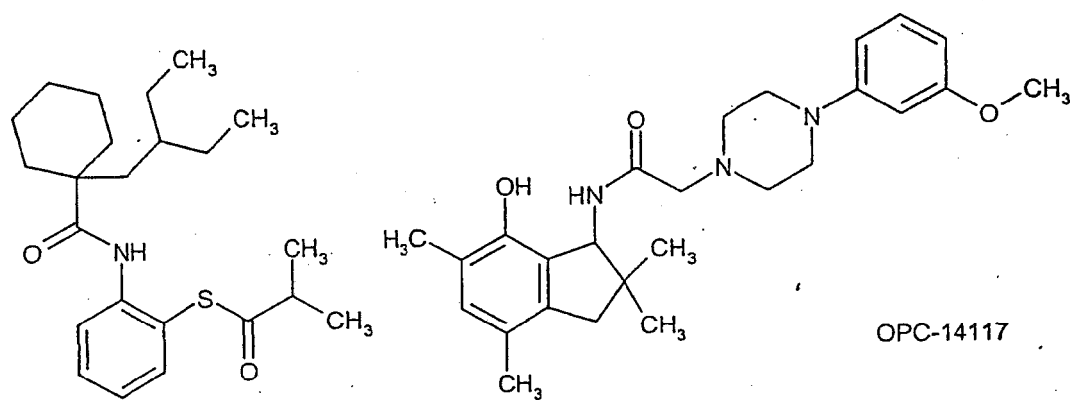
Dr. BOROS ISTVÁN



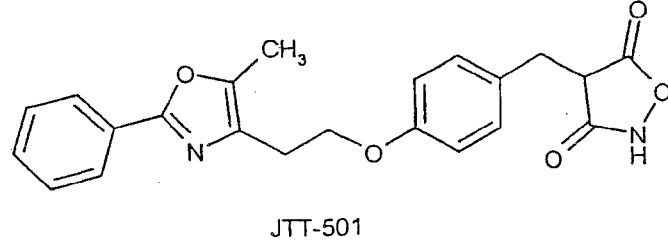
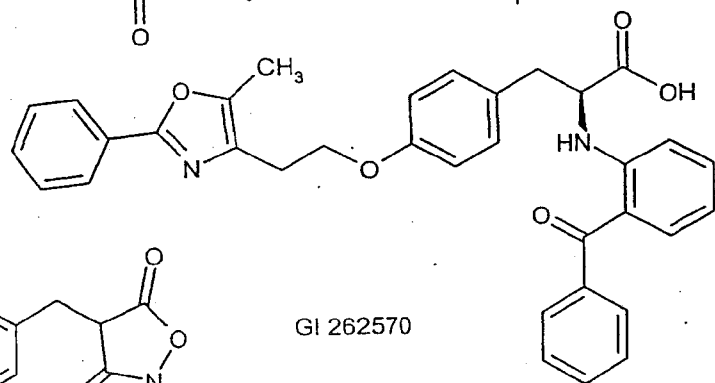
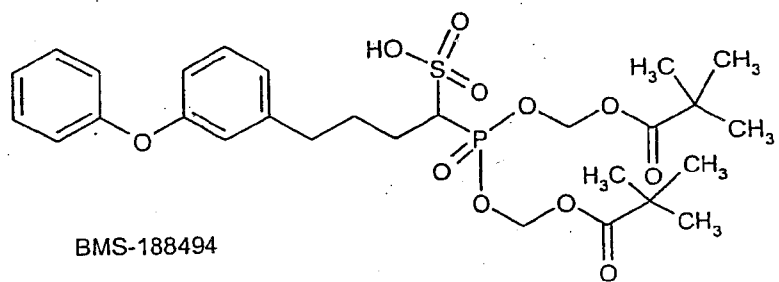
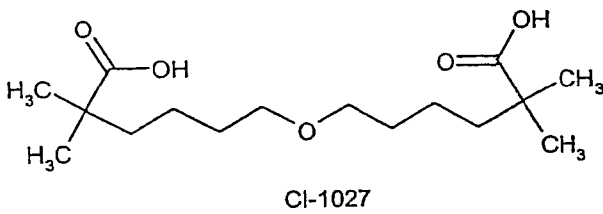
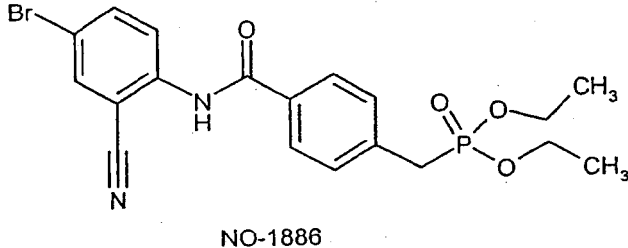
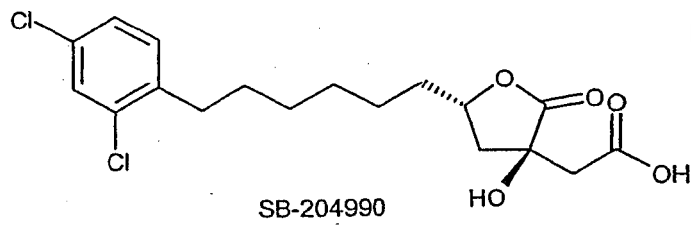
TRIS



KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



JTT-705



A reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

