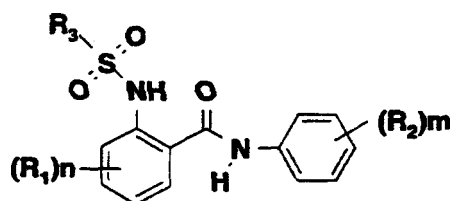


P03 02234

**FOSZFÁT-TRANSPORT INHIBITOROK, JELEKET TARTALMAZÓ
VEGYÜLETKÉSZÍTÉSEK ÉS ALKALMAZÁSUK**

KIVONAT**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN.**

A találmány a nátrium-függő foszfát-transzport inhibito-
raiként alkalmazható (I) általános képletű vegyületekre vonat-
kozik,



(I)

amelyek képletében

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-,
alkenil-, aralkil-, acil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-,
aril-, heteroarilcsoport, halogénatom, karboxi-, alkoxi-
-karbonil-, karbamoil-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-,
ciano-, alkoxi-, hidroxil-, fenil-azo-, amino-, nitro-, al-
kil-amino-, aril-amino-, aralkil-amino-, acil-amino-,
(aril-karbonil)-amino-, alkil-tio-, aralkil-tio-, aril-
-tio-, alkil-szulfinil-, aril-szulfinil-, aralkil-szulfi-
nil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfo-
nil-, szulfamoil-, (aril-szulfonil)-amino- vagy (alkil-
-szulfonil)-amino-csoport; vagy

R₁ és/vagy R₂ az általa szubsztituált gyűrűvel benzotiofént,
naftalint, kinolint vagy izokinolint alkotó kondenzált

gyűrűt jelent; vagy

$(R_1)_n$ és/vagy $(R_2)_m$ és az általa szubsztituált gyűrű egy a következők közül kiválasztott heterociklust jelent: tiofén, furán, piridin, pirimidin és pirazin, valamint benzoanalógjaik; és

R_3 jelentése alkil-, halogén-alkil-csoport, R_1 csoporttal szubsztituált arilcsoport vagy R_1 csoporttal szubsztituált aralkilcsoport, illetve egy R_1 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport, amely heterociklusos csoport a következő vegyületekből származik: tiofén, furán, piridin, pirimidin, pirazin, imidazol, izoxazol, tiadiazol, oxadiazol és tiazol, valamint benzoanalógjaik.

A fentiek kiegészítve a vegyületek további gyűjtő-
kezelésére is.

12



S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

P03 02234

FOSZFÁT-TRANSPORT INHIBITOROK, EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK
KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány krónikus veseelégtelenségnek, urémiás csontbetegségnek és hasonló betegségeknek a foszfát-retenció bizonyos N-aril-2-(szulfonil-amino)-benzamidokkal történő gátlásával végzett kezelésére vonatkozik.

Ha a vesék megsérülnek, a homeostasis helyreállításában szerepet játszó adaptív mechanizmusok további károsodást okozhatnak és egy, a végső fázisú vesebetegséghez (end stage renal disease, ESRD) vezető feltartóztathatatlan folyamatot válthatnak ki [Hostetter et al., A. J. PHYSIOL., 241, F85-F93 (1981)]. Az Amerikai Egyesült Államokban mintegy 270 000 beteg szenved ESRD-ben. Habár a dialízis alkalmazása és a vesetranszplantáció rendkívül nagy mértékben javítja az ESRD-ben szenvedő betegek túlélési arányát, az említett betegek esetén számos olyan probléma felmerül, amely jelentősen megnehezíti a betegek tartós kezelését. Az ESRD-ben szenvedő betegek halálához igen nagy mértékben járulnak hozzá azok az ásványianyag- és csontmetabolizmusban fellépő abnormalitások, amelyeket a vese kiválasztási funkciójának a progresszív csökkenése vált ki. Egyéb tényezők mellett a foszfát- (Pi) retenciót azonosították mint olyan faktort, amely elsődleges szerepet játszik a veseelégtelenség progressziójában, valamint a szekunder hyperparathyreoidismus (HPTH) és az urémiás csontbetegség kialakulásában.

A Pi retenciónak a krónikus veseelégtelenség (chronic renal failure, CRF) progressziójában játszott szerepét főleg kísérleti állatokkal végzett vizsgálatok bizonyítják. Ibels és



munkatársai mutatták ki először egy krónikus veseelégtelenség patkánymodellben, hogy az étrendi Pi restrikció megakadályozta a veseműködés romlását, amit a szérum kreatinin koncentrációk stabilizációja vagy javulása, a mérsékelt proteinuria, a jobb szövettani eredmények és csökkent mértékű mortalitás alapján alapítottak meg [Ibels et al., N. ENGL. J. MED., 298, 122-126 (1978)]. Hasonló megfigyeléseket észleltek a nephrotoxicus serum nephritis egyik patkánymodelljében is [Karlinsky et al., KIDNEY INT., 17, 293-302 (1980)]. Az említett vizsgálatokat azonban bírálták annak alapján, hogy az alacsony Pi tartalmú táplálkozás csökkentett táplálékfelvétellel, és így csökkentett proteinfelvétellel jár együtt, ami önmagában is képes mérsékelni a krónikus veseelégtelenség progresszióját. Ezért Lamlertgul és munkatársai 5/6. részben nephrectomizált patkányokat normál Pi étrendre fogott, azonban egy csoportnak Pi megkötőt adott. Valamennyi patkányt párhuzamosan táplálták, és az állatok hasonló mennyiségű kalóriát, proteint, szénhidrátot, vitamint és ásványi anyagot kaptak. A Pi megkötőt kapott 6 és 12 hetes patkányok mindegyike kisebb proteinkiválasztást, kisebb szérum kreatinin szintet, kisebb renális kalciumtartalmat és kevesebb hisztológiás sebhelyet mutatott, mint azok a patkányok, amelyek nem kaptak Pi megkötőt. Ez a vizsgálat egyértelműen kimutatta, hogy az étrendi Pi restrikció a kísérleti állatokban előnyös hatásokat gyakorolhat a krónikus veseelégtelenség progressziójára, és ez függetlenül a kalória- és proteinfelvételtől.

Az étrendi Pi restrikciónak a CFR progressziójára gyakorolt, fentiekben említett előnyös hatásain kívül bizonyítékot



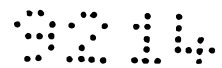
találtak arra is, hogy az étrendi Pi felesleg felgyorsíthatja a krónikus veseelégtelenség előrehaladását. A CRF patkánymodelljeiben végzett számos vizsgálat azt mutatta, hogy a Pi-ben gazdag étrend a veseműködés gyorsabb romlásához vezethet, amit a szérum kreatinin koncentrációk és a hisztológiás károsodások súlyossága alapján állapítottak meg [Kleinknecht *et al.*, KIDNEY INT., 5, 534-541 (1979); Haut *et al.*, KIDNEY INT., 17, 722-731 (1980); Gimenez *et al.*, KIDNEY INT., 22, 36-41 (1982)].

Néhány megfigyelés arra is utal, hogy az étrendi Pi restrikció betegekben is lassíthatja a CRF progresszióját. Maschio és munkatársai enyhe vagy mérsékelt veseelégtelenségben szenvedő betegeket 76 hónapon keresztül csökkentett protein- és Pi-tartalmú étrenden tartottak [Maschio *et al.*, KIDNEY INT., 22, 371-376 (1982); valamint Maschio *et al.*, KIDNEY INT., 24, S273-S277 (1983)]. Azt találták, hogy a veseműködés csökkenésének a sebessége kisebb volt az étrendileg korlátozott csoportban, mint a kontrollcsoportban, különösen azoknak a betegeknek az esetében, akik enyhe fokú krónikus veseelégtelenségben szenvedtek. Barsotti és munkatársai krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeket alacsony proteintartalmú étrenden, vagy alacsony proteintartalmú és alacsony Pi-tartalmú étrenden tartottak [Barsotti *et al.*, KIDNEY INT., 24, S278-S284 (1983); valamint Barsotti *et al.*, CLIN. NEPHROL., 21, 54-59 (1984)]. Azt tapasztalták, hogy az étrendi korlátozások megkezdése után mindkét csoportban csökkent a veseműködés romlásának a sebessége. Lényeges volt az a megfigyelésük is, hogy az alacsony proteintartalmú és alacsony Pi-tartalmú étrenden tartott betegek esetén a



veseműködés romlásának a sebessége kisebb volt, mint azoknál abetegeknél, akiknél az étrendben csak a protein mennyiségét korlátozták. Egy további vizsgálat során négy gyermeket alacsony Pi-tartalmú étrendre fogtak. Megállapították, hogy a hasonló ideig alkalmazott normál étrendhez képest a korlátozott étrend 6 hónapja alatt a szérum kratinin koncentráció a felére csökkent [McCrary *et al.*, J. PEDIATR., 111, 410-412 (1987)]. A kontroll időszakhoz képest az alacsony Pi-tartalmú korlátozott étrend ideje alatt a gyerekek növekedése szignifikáns mértékben nagyobb volt. Számos egyéb, jobbra rövidebb időtartamú jómán vizsgálatot is végeztek [lásd például: Barrientos *et al.*, ELECTROLYTE METAB., 7, 127-133 (1982); Ciadrella *et al.*, NEPHRON, 42, 196-199 (1986); valamint Gin *et al.*, METABOLISM, 36, 1080-1085 (1987)], azonban ezekben az esetekben emulasztották megfigyelni, hogy a Pi restrikció milyen befolyást gyakorol a krónikus veseelégtelenség folyamatára. Mindazonáltal a fentiekben említett nagyszámú állatkísérlet a kevésbé részletes néhány humán vizsgálattal együtt arra utal, hogy a Pi étrendi restrikciója előnyösen lassítja a krónikus veseelégtelenség progresszióját, különösen az enyhe, illetve mérsékelt fokozatú veseelégtelenség esetében.

Ma még nem ismert az a mechanizmus, amelynek révén a Pi felesleg a veseelégtelenség folyamatának a gyorsulását okozza. A legtöbb bizonyíték azonban alátámaszt egy, a Pi és a celluláris Ca^{2+} akkumuláció közötti kölcsönhatást. A hibás vesében a parathyreoid hormon (PTH) megnövekedett mennyisége miatt másodlagosan emelkedik a beszűrődött Pi mennyiség, valamint csökken



a Pi reabszorpció, amelynek következtében a tubularis folyadékban megnő a Pi koncentrációja. Ennek következményeként fokozódik a transepithelialis Ca^{2+} fluxus és növekszik a cellularis Ca^{2+} koncentráció, ami Ca^{2+} -indukált sejtkárosodáshoz vezet [Borle et al., ENDOCRINOLOGY, 102, 1725-1732 (1978)]. Alternatív módon, illetve az előbbi mellett renalis calcificatiohoz és nephrocalcinosiszhoz vezető kalcium-foszfát precipitáció is előfordulhat [Lau, K., KIDNEY INT., 36, 918-937 (1989)].

Végül Saphiro és munkatársai arra utalnak [Saphiro et al., AM. J. PHYSIOL., 258, F182-F188 (1990)], hogy a CRF 5/6 részben nephrectomizált patkánymodelljével normálisan együtt járó renalis hypermetabolismus is hozzájárulhat a krónikus veseelégtelenség progressziójához az említett modellben. Vizsgálataik szerint ebben a modellben az étrendi Pi restrikciója 50 %-kal csökkentette a renalis oxigénfelhasználást, valamint úgy csökkentette az intracellularis Pi koncentrációt, hogy közben megváltozott volna az ATP egyensúlyi koncentrációja, amit ^{31}P -NMR alkalmazásával állapítottak meg.

A krónikus veseelégtelenség csak az Amerikai Egyesült Államokban több mint 270 000 beteget érint, ami az egészségbiztosítás számára összességében hozzávetőleg évi 6,8 milliárd dolláros költséget jelent.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek halálához igen nagy mértékben járulnak hozzá azok az elektrolit- és csontmetabolizmusban fellépő abnormalitások, amelyeket a vese kiválasztási funkciójának a progresszív csökkenése vált ki. Egyéb tényezők mellett a foszfát- (Pi) retenciót azonosították

mint olyan faktort, amely elsődleges szerepet játszik a veseelégtelenség progressziójában, valamint az urémiás csontbetegség kialakulásában.

A szakirodalmi vizsgálatok kimutatták, hogy állatmodellekben és néhány humán vizsgálatban az étrendi Pi restrikció lassítja a krónikus veseelégtelenség progresszióját; csökkenti a fokozott plazma PTH koncentrációt; továbbá növeli az 1,25 (OH)₂ D-vitamin keringési koncentrációját és az intestinalis Ca²⁺ abszorpciót.

Az előbbiekből következően a bél és a vese általi Pi transzport gátlása előnyösen lassíthatja a krónikus veseelégtelenség és az urémiás csontbetegség progresszióját.

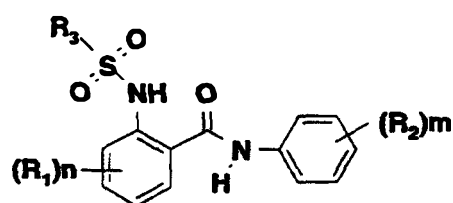
Az étrendi foszfát restrikció mellett jelentős igény van tehát olyan alternatív módszerekre is, amelyek a vesebetegségek és az urémiás csontbetegség kezelése során emlősökben felhasználhatók a foszfát retenció csökkentésére.

A jelen találmány N-aril-2-(szulfonil-amino)-benzamidoknak mint foszfát-transzport inhibitoroknak a vesében és/vagy belekben történő Pi transzport szelektív gátlására történő új alkalmazási eljárására vonatkozik, amely eljárás alkalmas a krónikus veseelégtelenség és az urémiás csontbetegség terápiás kezelésére.

A találmány tárgya tehát foszfát-transzport inhibitorok alkalmazása krónikus veseelégtelenség és urémiás csontbetegség, valamint egyéb hasonló betegségek, köztük hyperphosphataemia, D-vitamin metabolismus, továbbá foszfátretenció által okozott másodlagos hyperparathyreoidismus kezelésére. A találmány sze-

rinti alkalmazás során felhasznált inhibitorok előnyösen olyan inhibitorok, amelyek számos species, ezen belül a humán species szöveteiben, előnyösen renalis és intestinalis szöveteiben szelektíven gátolják a Na^+ -függő Pi transzportot.

A találmány tehát olyan vegyületek alkalmazására vonatkozik, amelyek a nátrium-függő foszfát-transzport inhibitorai, és amelyek (I) általános képletében



(I)

ahol a képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aralkil-, acil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-, aril-, heteroarilcsoport, halogénatom, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, ciano-, alkoxi-, hidroxil-, fenil-azo-, amino-, nitro-, alkil-amino-, aril-amino-, aralkil-amino-, acil-amino-, (aril-karbonil)-amino-, alkil-tio-, aralkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfinil-, aril-szulfinil-, aralkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfonil-, szulfamoil-, (aril-szulfonil)-amino- vagy (alkil-szulfonil)-amino-csoport; vagy

R_1 és/vagy R_2 az általa szubsztituált gyűrűvel benzotiofént, naftalint, kinolint vagy izokinolint alkotó kondenzált

gyűrűt jelent; vagy

$(R_1)_n$ és/vagy $(R_2)_m$ és az általa szubsztituált gyűrű egy a következők közül kiválasztott heterociklust jelent: tiofén, furán, piridin, pirimidin és pirazin, valamint benzoanalógjaik; és

R_3 jelentése alkil-, halogén-alkil-csoport, R_1 csoporttal szubsztituált arilcsoport vagy R_1 csoporttal szubsztituált aralkilcsoport, illetve egy R_1 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport, amely heterociklusos csoport a következő vegyületekből származik: tiofén, furán, piridin, pirimidin, pirazin, imidazol és tiazol, izoxazol-, tiadiazol-, oxadiazol, valamint benzoanalógjaik.

A jelen leírásban alkalmazott "alkilcsoport" kifejezés szén-szén egyes kötéseket tartalmazó, adott esetben szubsztituált szénhidrogéncsoportokra vonatkozik. Előnyösek a leírásban konkrétan megjelölt alkilcsoportok. Az alkilcsoportok lineárisak, elágazó láncúak vagy ciklikusak, továbbá telítettek vagy telítetlenek lehetnek.

A jelen leírásban alkalmazott "arilcsoport" kifejezés olyan, adott esetben szubsztituált, legalább egy konjugált π -elektronrendszerrel rendelkező gyűrűt vagy két konjugált vagy kondenzált gyűrűt tartalmazó aromás csoportokat jelöl. Az "arilcsoport" kifejezés egyaránt magában foglal karbociklusos arilcsoportokat, heterociklusos arilcsoportokat és biarilcsoportokat, amelyek mindegyike adott esetben szubsztituált lehet. Előnyösek a leírásban konkrétan megjelölt arilcsoportok.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriás



szénatomot tartalmazhatnak és racém vagy optikailag aktív formákban lehetnek. A találmány oltalmi körébe tartozik valamennyi ilyen vegyület és diasztereomer.

Előnyösek az alábbiakban felsorolt találmány szerinti vegyületek:

- *N*-fenil-2-[[[3-(trifluor-metil)-fenil]-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-metoxi-*N*-[3-(trifluor-metil)-fenil]-2-[[[4-klór-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[5-klór-2-tienil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[3,3,3-trifluor-etil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[2-fluor-3-klór-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[3-klór-propil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[4-metoxi-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[2-fluor-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[[2-fluor-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[3,3,3-trifluor-etil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-5-klór-2-[[[2-fluor-3-klór-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;



- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(3,4-diklór-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-2-[[(2-tienil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[2-(metoxi-karbonil)-3-tienil]-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(3,4-diklór-fenil)-2-[[(2-fluor-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[[3-(trifluor-metil)-fenil]-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-klór-fenil)-2-[[(3,4-diklór-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(3,4-difluor-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-butoxi-fenil)-2-[[(3,4-difluor-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(3,5-dimetil-4-izoxazolil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(2,1,3-benzotiazol-4-il)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-[3-trifluor-metoxi]-fenil]-2-[[(5-bróm-2-tienil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-2-[(fenil-szulfonil)-amino]-benzamid; és
- 5-metoxi-*N*-(4-klór-fenil)-2-[[[3-(trifluor-metil)-fenil]-szulfonil]-amino]-benzamid.

A bázikus csoportok jelenléte esetén alkalmazható gyógyászati lag elfogadható sók savaddíciós sók, amelyek — egyebek

mellett — például a következő anionokat tartalmazzák: szulfát-, klorid-, fumarát-, maleát-, foszfát-, szulfamát-, acetát-, citrát-, laktát-, tartarát-, metánszulfonát-, etánszulfonát-, benzolszulfonát-, *p*-toluolszulfonát-, ciklohexil-szulfamát- és kinátion. Gyógyászatilag elfogadható sókat olyan savakkal állíthatunk elő, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: hidrogén-klorid, maleinsav, kénsav, foszforsav, szulfamidsav, ecetsav, citromsav, tejsav, borkősav, malonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, *p*-toluolszulfonsav, ciklohexil-szulfamidsav, fumársav és kinasav.

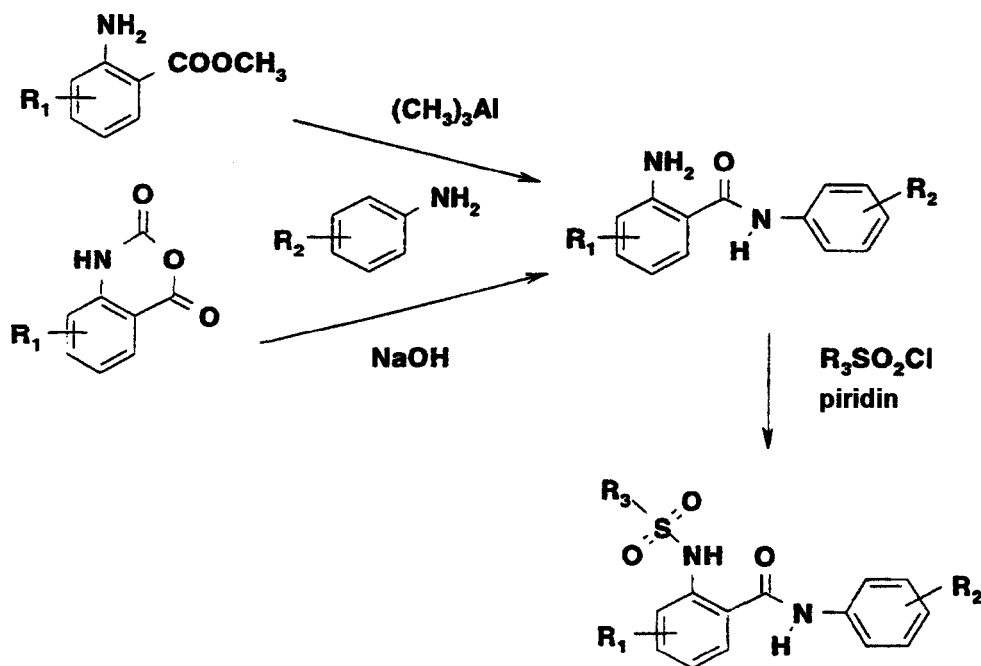
Amennyiben a molekulában savas csoport, például karboxi-csoport vagy fenolos hidroxicsoport van, olyan bázisokkal is képezhetünk gyógyászatilag elfogadható sókat, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: benzatin, klór-prokain, kolin, bisz(2-hidroxi-etil)-amin, etilén-diamin, meglumin, prokain, alumínium, kalcium, lítium, magnézium, kálium, nátrium, ammónium, alkil-amin és cink.

A fentiekben ismertetett (I) általános képletű találmány szerinti vegyületeket standard módszerekkel állíthatjuk elő. A leírásban ismertetett előnyös találmány szerinti vegyületek előállításának egyik általánosan alkalmazható stratégiáját az alábbiaknak megfelelően valósíthatjuk meg. Az ezt követő példák az egyedi vegyületek szintézisét mutatják be. A mintaként ismertetett előírások alkalmazásával az ezen a területen jártas szakember egyszerűen elő tud állítani más találmány szerinti vegyületeket is.

A kémiai funkciós csoportok megfelelő átalakításával és

védésével a további (I) általános képletű vegyületeket a fenti-
ekben és kísérleti részben ismertetett eljárásokkal analóg mód-
szerek állíthatjuk elő.

1. reakcióvázlat



Egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag
elfogadható sójának emberek vagy más emlősök kezelésére történő
felhasználásához a vegyületeket szokásosan a standard gyógyszer-
észeti gyakorlatnak megfelelően gyógyszerkészítményekké for-
máljuk.

A találmány szerinti vegyületeket különböző módokon, köz-
tük intravénás, intraperitonealis, szubkután, intramuszkuláris,
orális, topikális (transdermalis) vagy transmucosalis úton
(nyálkahártyán keresztül) adhatjuk be, illetve alkalmazhatjuk.
Szisztémás beadás esetén az orális beadási mód az előnyös. Orá-

lis beadáshoz a vegyületet például szokásos orális dózisformáká formáljuk, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: kapszulák, tabletták, valamint folyékony készítmények, például szirupok, elixírek és koncentrált cseppek.

Alternatív módon injekciókat is alkalmazhatunk (parenterális beadás), például intramuszkuláris, intravénás, intraperitonealis és szubkután injekciókat. Az injekciós beadáshoz a találmány szerinti vegyületeket folyékony oldatokká alakítjuk, előnyösen például élettanilag kompatibilis pufferekkel vagy oldatokkal, például fiziológiás nátrium-klorid-oldattal, Hank-oldattal vagy Ringer-oldattal. Ezenkívül a vegyületeket szilárd formákká is formálhatjuk, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt oldunk vagy szuszpendálunk. Liofilezett formákat is előállíthatunk.

Szisztémás beadást nyálkahártyán keresztüli (transmucosális) vagy bőrön keresztüli (transdermalis) úton is végrehajthatunk. Nyálkahártyán vagy bőrön keresztüli alkalmazás esetén a készítményben olyan penetránsokat is alkalmazunk, amelyek alkalmassá teszik a hatóanyagokat a bőrbe, illetve a nyálkahártyába történő behatolásra. Ezek a penetránsok a szakterületen általánosan ismertek. Transmucosális alkalmazáshoz ilyenek például az epesavsók és a fuzidinsav-származékok. Ezenkívül felületaktív anyagokat (detergenseket) is alkalmazhatunk a permeáció elősegítésére. Nyálkahártyán keresztüli beadáshoz például orrsprayket, végbélkúpokat vagy hüvelykúpokat használhatunk.

Topikális alkalmazáshoz a találmány szerinti vegyületeket a szakterületen jól ismert módszerekkel kenőcsökké, gyógyírok-



ká, gélekké vagy krémekké formálhatjuk.

A különböző vegyületek beadandó mennyiségét standard eljárásokkal határozhatjuk meg, amelyek során figyelembe vesszük az olyan tényezőket, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: a vegyület IC_{50} , EC_{50} értéke, a vegyület biológiai félideje, a beteg kora, magassága és testtömege, valamint a beteggel kapcsolatos betegség vagy rendellenesség. Az említett és egyéb figyelembe veendő tényezők fontossága az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert.

A beadott mennyiség függ ezenkívül a beadási módjától és az orális biológiai hasznosíthatóság mértékétől is. Például a viszonylag kis orális biológiai hasznosíthatóságú vegyületeket nagyobb dózisokban kell beadni.

A kompozíció előnyösen egységdózisformában van. Például orális alkalmazás esetén tablettákat vagy kapszulákat adhatunk be, nasalis felhasználáskor adagolt aeroszol dózist alkalmazhatunk, transdermalis alkalmazásnál topikális készítményeket vagy tapaszokat használhatunk, valamint nyálkahártyán keresztüli bevitelhez buccalis tapaszokat alkalmazhatunk. Az adagolás (dozírozás) valamennyi olyan, hogy a beteg egyetlen dózist kapjon.

Az orális beadásra szolgáló valamennyi dózisegység (a szabad bázisra vonatkoztatva) alkalmasan 0,01-500 mg/kg, előnyösen 0,1-50 mg/kg mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóit tartalmaz. Parenteralis, nasalis, orális inhalációs, transmucosalis vagy transdermalis beadási mód esetén a napi dózis alkalmasan 0,01-100 mg/kg (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. A topikális készítmények



alkalmasan 0,01-5,0 tömeg% koncentrációban tartalmazzanak egy (I) általános képletű vegyületet. A hatóanyagot naponta 1-6 alkalommal, előnyösen egyszer adjuk be, elegendő mennyiségben ahhoz, hogy a hatóanyag kifejhessen a kívánt hatását.

A jelen leírásban alkalmazott "kezelés" kifejezés kiterjed — egyebek mellett — a betegség megelőzésére, visszatartására és profilaxisára is.

Az orális beadás esetén aktív (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik kompozícióját szirupokká, tablettákká, kapszulákká és gyógycukorkákká formálhatjuk. A szirupkészítmények általában a vegyületnek vagy sójának egy folyékony hordozóval, például etanollal, mogyoróolajjal, glicerinnel vagy vízzel készített szuszpenziójából vagy oldatából, valamint ízesítő- vagy színezőszerekből állnak. Ahol a kompozíció tablettáformában van, a szilárd készítmények előállítására szokásosan alkalmazott bármilyen gyógyszerészeti hordozót felhasználhatunk. Az ilyen hordozók körébe — egyebek mellett — például a következők tartoznak: magnézium-sztearát, gipsz, talkum, zselatin, akácmézga, sztearinsav, keményítő, laktóz és szacharóz. Ahol a kompozíció kapszulaformában van, bármely szokásos kapszulázási módszert felhasználhatjuk, például az előbbi hordozók alkalmazásával előállított kompozíciót kemény zselatin kapszulahéjba tölthetjük. Ahol a kompozíció lágy zselatin kapszula formájában van, a diszperziók vagy szuszpenziók előállítására szokásosan alkalmazott gyógyszerészeti hordozókat használhatunk, amilyenek — egyebek mellett — például a vizes gumik, cellulózok, szilikátok vagy olajok, majd



az így előállított kompozíciókat lágy zselatin kapszulákba építjük be.

A jellegzetes parenteralis kompozíciók egy vegyületnek vagy sójának steril vizes vagy nemvizes hordozóval készített, adott esetben parenteralisan elfogadható olajokat, például poli-etilén-glikolt, poli(vinil-pirrolidon)-t, lecitint, arachiszolajat vagy szezámolajat tartalmazó oldatából vagy szuszpenziójából állnak.

A tipikus inhalációs kompozíciók oldatok, szuszpenziók vagy emulziók formájában vannak, amelyeket száraz porként vagy hagyományos propellánsok, például diklór-difluor-metán vagy triklór-fluor-metán alkalmazásával aeroszol formájában adhatunk be.

A jellegzetes kúp-készítmények a találmány szerinti vegyületet vagy a vegyületnek egy ily módon történő beadáskor aktív gyógyászati lag elfogadható sóját, valamint kötőanyagot és/vagy lubrikánst, például polimer glikolt, zselatint, kakaóvaját vagy más alacsony olvadáspontú növényi viaszokat vagy zsírokat, illetve ezek szintetikus analógjait tartalmazzák.

A jellegzetes dermalis vagy transdermalis készítmények szokásos vizes vagy nemvizes vivőanyagot tartalmazó krémek, kenőcsök, lóciók vagy paszták, illetve a készítmények hatóanyagot tartalmazó tapaszok, flastromok vagy membránok is lehetnek.

A kompozíciók előnyösen egységdózisformában vannak, amelynek például a tabletták, a kapszulák vagy az adagolt aeroszol dózisok, így a beteg könnyen tud egyetlen dózist bevenni.

A találmány szerinti megoldás szerinti alkalmazás esetén



nem várhatók el nem fogadható toxikológiai hatások.

A nátrium-függő foszfát-transzport gátlását úgy határozhatjuk meg, hogy megvizsgáljuk, a tsztvegyület milyen mértékben képes gátolni a proximalis tubulus sejteknek a radioizotóppal jelzett szervetlen foszfát felvételét. Humán, nyúl vagy patkány eredetű megfelelő sejteket alkalmazhatunk.

Sejtelőkészítés és foszfát-felvételi vizsgálat

Sakhrani módszerével [Sakhrani, L. M. et al., AM. J. PHYSIOL., 246, F757-F764 (1984)] nyúl proximalis tubulus sejteket izoláltunk és tenyésztettünk. A humán proximalis tubulus sejteket a következő helyről szereztük be: Clonetics (San Diego, Kalifornia, Amerikai Egyesült Államok); a sejtek a gyártó utasításainak megfelelően tenyésztettük. A kísérlet napján a tenyésztőlemezekről 0,5 mM EDTA-t tartalmazó foszfátpufferelt fiziológiás sóoldattal (PBS) kinyertük a sejteket. A sejteket az alábbi összetételű felvevő pufferrel kétszer mostuk, majd ugyanezzel a pufferrel 30 percen keresztül 37 °C-on ekvilibráltuk. Üveg tesztcsövekbe szétosztottuk a sejtek 100 µl-es (0,5-1 millió sejt) részleteit. A csövekbe bemértük a hatóanyagoldat vagy a puffer 50 µl-ét, majd a 100 µM [³²P]-K₂HPO₄-ot tartalmazó felvevő puffer 50 µl-ét adtuk a csövekhez (0,5-1 µCi/cső). A csöveket eltérő ideig (általában 4 percen keresztül) 37 °C-on tartottuk, majd 4 ml alábbi összetételű leállító oldat hozzáadásával leállítottuk a további felvételt. A sejteket a leállító oldatban centrifugálással háromszor mostuk. A kiülepedett sejteket feloldottuk 0,5 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-ol-



datban, majd folyadékszintillációs számlálóval meghatároztuk a ^{32}P értékét. A foszfát-felvételt pmol foszfát/mg sejtprotein egységben fejezzük ki.

<u>Leállító oldat</u>	<u>Felvevő puffer pH 7,4</u>
Mannit 100 mM	NaCl 143 mM
NaCl 100 mM	HEPES 15 mM
Na-arzenát 10 mM	KCl 5,4 mM
HEPES 5 mM	MgCl ₂ 0,8 mM
	CaCl ₂ 1,8 mM
	glükóz 0,1 %

A nyúl és humán proximalis tubulus sejtek fentiekben említett teljes sejt vizsgálati rendszerében a sejteket szűrővel nyerjük ki, majd mérjük a ^{32}P felvételt. ^{32}P helyett lehetőség van ^{33}P alkalmazására is. Humán proximalis tubulus sejtek alkalmazása esetén az 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[(5-klór-2-tienil)-szulfonil]-amino}-benzamid, az 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[(2-fluor-fenil)-szulfonil]-amino}-benzamid és az 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[(3-klór-propil)-szulfonil]-amino}-benzamid IC₅₀ értéke — az előbbi sorrendnek megfelelően — 12, 15 és 14 μM .

A következő példák a találmány szerinti alkalmazásban felhasználható vegyületek és gyógyszerkészítmények előállítását mutatják be. A példák a találmány körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.



1. példa

N-(4-Bróm-fenil)-2-amino-5-bróm-benzamid

4,0 g (23,25 mmol) 4-bróm-anilin oldatához 0 °C-on hozzáadtunk 11,6 ml (23,2 mmol) 2,0 M trimetil-alumínium-oldatot. A reakciókeveréket 45 percen keresztül környezeti hőmérsékleten tartottuk, ezt követően 0 °C-ra hűtöttük, majd kis részletekben hozzáadtunk 4,72 g (23,25 mmol) metil-2-amino-5-bróm-benzoátot. Az erőteljes gázfejlődést követően a reakciókeveréket 18 órán át környezeti hőmérsékleten tartottuk, majd 250 ml 10 tömeg%-os sósavoldatra öntöttük, ahol további gázfejlődés történt. A képződött szilárd anyagot kiszűrtük, előbb vízzel, majd toluollal mostuk, végül pedig szobahőmérsékleten szárítottuk. VRK (szilikagél, egy csepp hangyasavat tartalmazó 9:1 térfogatarányú kloroform/metanol): R_f 0,80-0,90. NMR: azonos az autentikus mintáéval. Ez az általános eljárás a legkülönbözőbb aromás és heteroaromás antranilsav- és anilin-analógok előállítására alkalmas.

12,1 g (50 mmol) 5-bróm-izatinsavanhidrid, 9,4 g (55 mmol) 4-bróm-anilin, 0,2 g (5 mmol) nátrium-hidroxid és 150 ml dioxán keverékét 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a lehűtött reakciókeveréket szűrtük, majd aszűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot 95 térfogat%-os etanolból kristályosítottuk. A szilárd anyagot kiszűrtük és etanollal mostuk. A terméknek egy részét preparatív vékonyréteg-kromatográfiával szilikagélen tisztítottuk, amelynek során eluensként 15:85 térfogatarányú térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. A vártnak megfelelő NMR, MS



és elemantáranalízis adatokat kaptuk.

5-Klór-izatinsavanhidridből és 4-bróm-anilinből kiindulva az előbbihez hasonló eljárással az *N*-(4-bróm-fenil)-2-amino-5-klór-benzamidot állítottuk elő, ami ugyancsak a vártnak megfelelő NMR, MS és elemantáranalízis adatokkal rendelkezett.

2. példa

5-Bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-{[(4-klór-fenil)-szulfonil]-amino}-benzamid

8,64 g (23,3 mmol) *N*-(4-bróm-fenil)-2-amino-5-bróm-benzamid, 4,98 g (23,6 mmol) [(4-klór-fenil)-szulfonil]-klorid és 7,37 g (93,2 mmol) 300 ml metilén-dikloriddal készített oldatát 2 napon át szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk etil-acetátban, az oldatot kétszer 10 tömeg%-os sósavval, vízzel, 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékot 10:90 térfogatarányú térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelegyből átkristályosítottuk. A termék kielégítő NMR, MS és elemantáranalízis eredményekett adott.

3. példa

5-Bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-{[(4-bróm-fenil)-szulfonil]-amino}-benzamid

31,5 mg (85 μ mol) *N*-(4-bróm-fenil)-2-amino-5-bróm-benzamid, 32,5 mg (127,5 μ mol) [(4-bróm-fenil)-szulfonil]-klorid és 28 μ l (340 μ mol) piridin 1 ml metilén-dikloriddal készített ol-

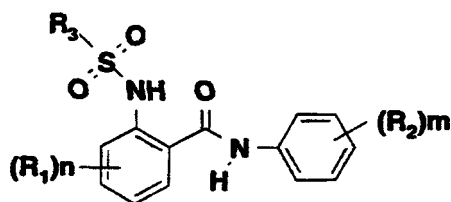


datát 18 órán keresztül kevertettük. Ezt követően hozzáadtunk 84,5 mg (382 μ mol) HL poliamin-gyantát (Nova Biochem, 4,53 mmol/g), majd a keveréket 18 órán át kevertettük. A szilárd anyagot kiszűrtük, a szűrletet pedig vákuumban betöményítettük. A maradékot preparatív HPLC-vel (C18, 1 térfogat% vizes trifluor-ecetsavat tartalmazó 20-95 % acetonitril) tisztítottuk, amelynek eredményeként kielégítő HPLC-MS adatokkal rendelkező terméket nyertünk.

A 2. és 3. példában ismertetett eljáráshoz hasonló módon előállítottuk a megfelelő olyan termékeket, amelyeket *N*-(4-bróm-fenil)-2-amino-5-bróm-benzamid és a következő szulfonil-kloridok reakciójával nyertünk: (3-klór-fenil)-, (4-klór-fenil)-, (3,4-diklór-fenil)-, (3-klór-4-fluor-fenil)-, (2-fluor-fenil)-, (2,5-dimetoxi-fenil)-, (3,4-dimetoxi-fenil)-, (4-butoxi-fenil)-, [2-(trifluor-metil)-fenil]-, [4-(fenil-azo)-fenil]-, [4-(trifluor-metil)-fenil]-, [3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-, (2-metil-fenil)-, (2,4,6-trimetil-fenil)-, (2-naftil)-, metil-, (trifluor-metil)-, (2-tienil)-, (5-klór-2-tienil)-, (4-bifenilil)-, (3-klór-propil)-, (4-ciano-fenil)-, (3,5-diklór-fenil)-, sztiril-, [2-(metoxi-karbonil)-3-tienil]-, (4-jód-fenil)-, (2,6-diklór-fenil)-, (4-terc-butil-fenil)- és (2,2,2-trifluor-etil)-szulfonil-klorid. A termékek kielégítő HPLC-MS adatokkal rendelkeztek.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás nátrium-függő foszfát-transzport gátlására, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő alany-
nak biztonságos és hatásos mennyiségben beadunk egy (I) általá-
nos képletű vegyületet,



(I)

amelynek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-,
alkenil-, aralkil-, acil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-
-csoport, halogénatom, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karba-
moil-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, ciano-, alkoxi-,
hidroxil-, fenil-azo-, amino-, nitro-, alkil-amino-, aril-
-amino-, aralkil-amino-, acil-amino-, (aril-karbonil)-ami-
no-, alkil-tio-, aralkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfi-
nil-, aril-szulfinil-, aralkil-szulfinil-, alkil-szulfo-
nil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfonil-, szulfamoil-,
(aril-szulfonil)-amino- vagy (alkil-szulfonil)-amino-cso-
port; vagy

R_1 az általa szubsztituált gyűrűvel benzotiofént, naftalint,
kinolint vagy izokinolint alkotó kondenzált gyűrűt jelent;
vagy

$(R_1)_n$ és az általa szubsztituált gyűrű egy a következők közül kiválasztott heterociklust jelent: tiofén, furán, piridin, pirimidin és pirazin, valamint benzoanalógjaik; és

R_3 jelentése alkil-, halogén-alkil-csoport, R_1 csoporttal szubsztituált arilcsoport vagy R_1 csoporttal szubsztituált aralkilcsoport, illetve egy R_1 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport, amely heterociklusos csoport a következő vegyületekből származik: tiofén, furán, piridin, pirimidin, pirazin, imidazol, izoxazol, tiadiazol, oxadiazol és tiazol, valamint benzoanalógjaik.

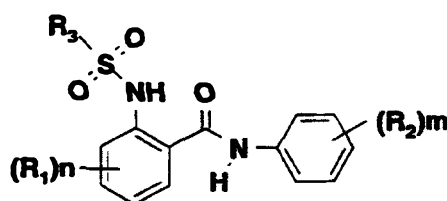
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a vegyületet a következő csoportból választjuk ki:

- N-fenil-2-[[3-(trifluor-metil)-fenil]-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-metoxi-N-[3-(trifluor-metil)-fenil]-2-[[4-klór-fenil]-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[5-klór-2-tienil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[3,3,3-trifluor-etil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[2-fluor-3-klór-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[3-klór-propil)-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[4-metoxi-fenil)-szulfonil]-amino]-benzamid;

- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[(2-fluor-fenil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(2-fluor-fenil)-szulfonil]-amino]-
-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-2-[[(3,3,3-trifluor-etil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-5-klór-2-[[(2-fluor-3-klór-fenil)-
-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(3,4-diklór-fenil)-szulfonil]-amino]-
-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-2-[[(2-tienil)-szulfonil]-amino]-
-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-2-[[[2-(metoxi-karbonil)-3-tienil]-
-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(3,4-diklór-fenil)-2-[[(2-fluor-fenil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[[3-(trifluor-metil)-fenil]-
-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-klór-fenil)-2-[[(3,4-diklór-fenil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(3,4-difluor-fenil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- *N*-(4-butoxi-fenil)-2-[[(3,4-difluor-fenil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(3,5-dimetil-4-izoxazolil)-
-szulfonil]-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[(2,1,3-benzotiazol-4-il)-szulfonil]-

- amino}-benzamid;
- N-[3-trifluor-metoxi]-fenil]-2-[[(5-bróm-2-tienil)-
-szulfonil]-amino}-benzamid;
- N-(4-bróm-fenil)-2-[(fenil-szulfonil)-amino]-benzamid; és
- 5-metoxi-N-(4-klór-fenil)-2-[[3-(trifluor-metil)-fenil]-
-szulfonil}-amino]-benzamid.

3. Eljárás foszfát-exkréció kiváltására és/vagy foszfát-abszorpciós gátlására, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő alanynak biztonságos és hatásos mennyiségben beadunk egy (I) általános képletű vegyületet,



(I)

amelynek képletében

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aralkil-, acil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-csoport, halogénatom, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, ciano-, alkoxi-, hidroxil-, fenil-azo-, amino-, nitro-, alkil-amino-, aril-amino-, aralkil-amino-, acil-amino-, (aril-karbonil)-amino-, alkil-tio-, aralkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfonil-, szulfamoil-, (aril-szulfonil)-amino- vagy (alkil-szulfonil)-amino-cso-

port; vagy

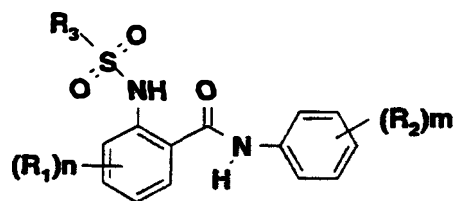
R_1 az általa szubsztituált gyűrűvel benzotiofént, naftalint, kinolint vagy izokinolint alkotó kondenzált gyűrűt jelent; vagy

$(R_1)_n$ és az általa szubsztituált gyűrű egy a következők közül kiválasztott heterociklust jelent: tiofén, furán, piridin, pirimidin és pirazin, valamint benzoanalógjaik; és

R_3 jelentése alkil-, halogén-alkil-csoport, R_1 csoporttal szubsztituált arilcsoport vagy R_1 csoporttal szubsztituált aralkilcsoport, illetve egy R_1 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport, amely heterociklusos csoport a következő vegyületekből származik: tiofén, furán, piridin, pirimidin, pirazin, imidazol, izoxazol, tiadiazol, oxadiazol és tiazol, valamint benzoanalógjaik.

4. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

5. Eljárás krónikus veseelégtelenségnek a foszfát-transzport rendszer gátlásával történő kezelésére ezt igénylő emlősökben, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő alanynak biztonságos és hatásos mennyiségben beadunk egy (I) általános képletű vegyületet,



(I)

amelynek képletében

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, aralkil-, acil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-csoport, halogénatom, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, ciano-, alkoxi-, hidroxil-, fenil-azo-, amino-, nitro-, alkil-amino-, aril-amino-, aralkil-amino-, acil-amino-, (aril-karbonil)-amino-, alkil-tio-, aralkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfinil-, aril-szulfinil-, aralkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfonil-, szulfamoil-, (aril-szulfonil)-amino- vagy (alkil-szulfonil)-amino-csoport; vagy

R_1 az általa szubsztituált gyűrűvel benzotiofént, naftalint, kinolint vagy izokinolint alkotó kondenzált gyűrűt jelent; vagy

$(R_1)_n$ és az általa szubsztituált gyűrű egy a következők közül kiválasztott heterociklust jelent: tiofén, furán, piridin, pirimidin és pirazin, valamint benzoanalógjaik; és

R_3 jelentése alkil-, halogén-alkil-csoport, R_1 csoporttal szubsztituált arilcsoport vagy R_1 csoporttal szubsztituált aralkilcsoport, illetve egy R_1 csoporttal szubsztituált heterociklusos csoport, amely heterociklusos csoport a következő vegyületekből származik: tiofén, furán, piridin, pirimidin, pirazin, izoxazol, tiadiazol, oxadiazol, imidazol és tiazol, valamint benzoanalógjaik.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy urémiás csontbetegséget kezelünk.



7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a foszfát-transzportot a vesében gátoljuk.

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a foszfát-transzportot a bélben gátoljuk.

9. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozót és egy, az alábbi csoportból kiválasztott vegyületet tartalmaz:

- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[(2-fluor-fenil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[(5-klór-2-tienil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[(3,3,3-trifluor-etil)-
-szulfonil]-amino}-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[(2-fluor-3-klór-fenil)-
-szulfonil]-amino}-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[(3-klór-propil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[(2-metil-fenil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[(2-tienil)-szulfonil]-amino}-
-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[[2-(metoxi-karbonil)-3-
-tienil]-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[[(4-ciano-fenil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-bróm-fenil)-2-[(metil-szulfonil)-amino]-
-benzamid;



- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[3-(trifluor-metil)-fenil]-
-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[4-metoxi-fenil]-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[(fenil-szulfonil)-amino]-
-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[4-bróm-fenil]-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- *N*-fenil-2-[[3-(trifluor-metil)-fenil]-szulfonil]-amino]-
-benzamid;
- 5-metoxi-*N*-[3-(trifluor-metil)-fenil]-2-[[4-klór-fenil)-
-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[5-klór-2-tienil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[3,3,3-trifluor-etil)-
-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[2-fluor-3-klór-fenil)-
-szulfonil]-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[3-klór-propil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[4-metoxi-fenil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- 5-bróm-*N*-(4-bróm-fenil)-2-[[2-fluor-fenil)-szulfonil]-
-amino]-benzamid;
- *N*-(4-klór-fenil)-2-[[2-fluor-fenil)-szulfonil]-amino]-
-benzamid;
- *N*-(4-bróm-fenil)-2-[[3,3,3-trifluor-etil)-szulfonil]-



- amino}-benzamid;
- N-(4-bróm-fenil)-5-klór-2-{{(2-fluor-3-klór-fenil)-
-szulfonil}-amino}-benzamid;
- N-(4-klór-fenil)-2-{{(3,4-diklór-fenil)-szulfonil}-amino}-
-benzamid;
- N-(4-bróm-fenil)-2-{{(2-tienil)-szulfonil}-amino}-
-benzamid;
- N-(4-bróm-fenil)-2-{{[2-(metoxi-karbonil)-3-tienil]-
-szulfonil}-amino}-benzamid;
- N-(3,4-diklór-fenil)-2-{{(2-fluor-fenil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- N-(4-klór-fenil)-2-{{[3-(trifluor-metil)-fenil]-
-szulfonil}-amino}-benzamid;
- 5-bróm-N-(4-klór-fenil)-2-{{(3,4-diklór-fenil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- N-(4-klór-fenil)-2-{{(3,4-difluor-fenil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- N-(4-butoxi-fenil)-2-{{(3,4-difluor-fenil)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- N-(4-klór-fenil)-2-{{(3,5-dimetil-4-izoxazolil)-
-szulfonil]-amino}-benzamid;
- N-(4-klór-fenil)-2-{{(2,1,3-benzotiazol-4-il)-szulfonil]-
-amino}-benzamid;
- N-[3-trifluor-metoxi)-fenil]-2-{{(5-bróm-2-tienil)-
-szulfonil]-amino}-benzamid;
- N-(4-bróm-fenil)-2-[(fenil-szulfonil)-amino]-benzamid; és
- 5-metoxi-N-(4-klór-fenil)-2-{{[3-(trifluor-metil)-fenil]-



-szulfonil}-amino]-benzamid.

A meghatalmazott:

Hérsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & P. Szabadalmi Ügyvédi Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

napjeltől

2003. 09. 15

PK