

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1733

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.12.2000 07.11.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10064402 2001/10154518**

(33) Země priority: **DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**

(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/14533**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/050060**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/14

A 61 K 31/444

A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Glombik Heiner, Hofheim, DE;
Kramer Werner, Mainz-Laubenheim, DE;
Flohr Stefanie, Eppstein, DE;
Frick Wendelin, Hünstetten-Beuerbach, DE;
Heuer Hubert, Schwabenheim, DE;
Jaehne Gerhard, Frankfurt, DE;
Lindenschmidt Andreas, Bad Soden, DE;
Schaefer Hans-Ludwig, Hochheim, DE;

(74) Zástupce:

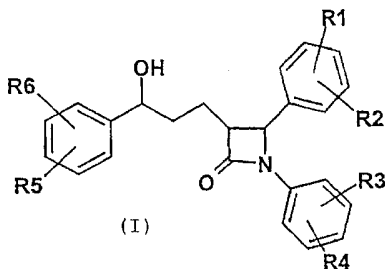
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Difenzylazetidionové deriváty a farmaceutické
prostředky s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Difenzylazetidionony obecného vzorce I, a farmaceutické
prostředky, které je obsahují. Tyto sloučeniny jsou vhodné pro
použití při ošetřování poruch metabolismu lipidů, např. jako
hypolipidemika.



19.06.03

2001-1433

181541/KB

Difenylazetidionové deriváty a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká substituovaných difenylazetidionů, jejich fyziologicky přijatelných solí, jakož i fyziologicky funkčních derivátů a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

Předkládaný vynález se týká substituovaných difenylazetidionů, jejich fyziologicky přijatelných solí, jakož i jejich fyziologicky funkčních derivátů.

Difenylazetidiony (jako např. ezetimib), a rovněž tak jejich použití k ošetřování hyperlipidemie a také arteriosklerózy a hypercholesterolemie již bylo popsáno [viz Drugs of the Future 2000, 25(7): 679 až 685].

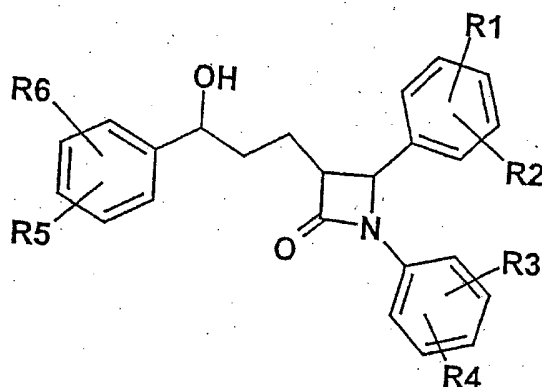
Předkládaný vynález si klade za úlohu poskytnout k dispozici další sloučeniny, které vykazují terapeuticky využitelné hypolipidemické účinky. Úloha spočívá zejména v naleznutí nových sloučenin, které oproti sloučeninám popsaným v dosavadním stavu techniky vykazují velmi nízkou resorbovatelnost. Velmi nízkou resorbovatelností se míní střevní resorpce nižší než 10 %, výhodně nižší nebo rovná 5 %.

Nové sloučeniny mají vykazovat zejména nižší resorpci než ezetimib.

Při nižší resorpci vykazují farmaceutické účinné látky zpravidla výrazně méně vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R1, R2, R3, R4, R5, R6 znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části,

příčemž jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(alkyl)- obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo -NH-;

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH₂, CONH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, CON(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových

atomů,

příčemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

skupinu $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH-}$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S- $(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu, SO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO- $(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu, SO_2 -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO_2 - $(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu,

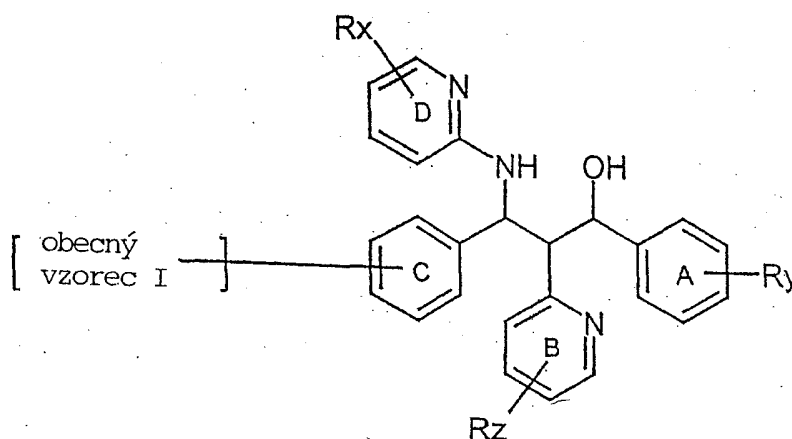
příčemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH_2 ;

skupinu NH_2 , NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl) $_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, O- $(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu,

příčemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH_2 , NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl) $_2$ ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, skupinou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH, COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo

skupinou CONH₂;

L znamená skupinu obecného vzorce



Rx, Ry a Rz nezávisle znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH₂, CONH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, CON(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

přičemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

skupinu SO₂-NH₂, SO₂NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, SO₂N(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-(CH₂)_n-feny-

lovou skupinu, SO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO-(CH₂)_n-fenylovou skupinu, SO₂-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO₂-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH₂;

skupinu NH₂, NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH₂, NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, skupinou SO₂-CH₃, COOH, COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo skupinou CONH₂;

příčemž vždy alespoň jeden ze substituentů R1 až R6 musí nabývat významu skupiny alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části, kde jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(alkyl)- obsahující 1 až 6 uhlíko-

vých atomů nebo -NH-,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém alespoň jeden ze substituentů R1 až R6 nabývá významu skupiny alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části, kde jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)- nebo -NH-.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R1 nebo R3 nabývá významu skupiny alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části, kde jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)- nebo -NH-.

Obzvláště výhodné jsou zejména sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R1 nebo R3 nabývá významu skupiny $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})_{0-1}-\text{alkylen}-(\text{C}=\text{O})_{0-1}-\text{NH}-\text{L}$ obsahující 3 až 25 uhlíkových atomů v alkylenové části, kde jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno atomy kyslíku.

Vazba jednoho ze substituentů R1 až R6 se skupinou L se výhodně nachází v poloze meta kruhu C skupiny L.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou díky své vyšší rozpustnosti ve vodě oproti výchozím, respektive bazickým sloučeninám, obzvláště vhodné pro lékařské aplikace. Tyto soli musí obsahovat farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Vhodnými farmaceuticky přijatelnými adičními solemi sloučenin podle vynálezu s kyselinou jsou soli anorganických kyselin, jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina metafosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfonová a kyselina sírová, jakož i organických kyselin, jako jsou např. kyselina octová, kyselina

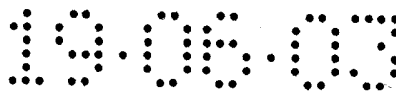
benzensulfonová, kyselina benzoová, kyselina citrónová, kyselina ethansulfonová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina glykolová, kyselina isothionová, kyselina mléčná, kyselina laktobionová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina methansulfonová, kyselina jantarová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná a kyselina trifluoroctová. Pro lékařské účely se v obzvláště výhodném případě použije sůl kyseliny chlorovodíkové. Vhodnými farmaceuticky přijatelnými bazickými solemi jsou ammoniové soli, soli alkalických kovů (jako jsou soli sodné a draselné) a soli kovů alkalických zemin (jako jsou soli hořečnaté a vápenaté).

Soli obsahující anion, který není farmaceuticky přijatelný, jsou rovněž předmětem předkládaného vynálezu, jako užitečné meziprodukty pro přípravu nebo čištění farmaceuticky přijatelných solí nebo/a pro použití v rámci jiných než terapeutických aplikací, např. při použití in vitro.

V rámci předkládaného vynálezu používaný termín „fyziologicky funkční derivát“ označuje každý fyziologicky přijatelný derivát sloučeniny podle vynálezu, např. ester, který je při podání savci, např. člověku, schopen (přímo či nepřímo) takovou sloučeninu nebo její účinný metabolit vytvořit.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu jsou profarmaka sloučenin podle vynálezu. Taková profarmaka mohou být in vivo metabolizována za vzniku sloučeniny podle vynálezu. Tato profarmaka mohou být sama o sobě účinná či nikoliv.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat také v různých polymorfních formách, například jako amorfni a krystalické polymorfní formy. Všechny polymorfní formy sloučenin podle vynálezu tvoří součást předkládaného vynálezu a jsou dalším aspektem předkládaného vynálezu.



Všechny odkazy na „sloučeninu(y) obecného vzorce I“ se týkají sloučenin(y) obecného vzorce I popsanych výše, jakož i jejich solí, solvátů a fyziologicky funkčních derivátů, jak jsou zde popsány.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a fyziologicky účinné deriváty představují ideální léčiva pro ošetřování poruch metabolismu lipidů, zejména hyperlipidémie. Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné jak pro ovlivňování sérových hladin cholesterolu, tak pro prevenci a ošetřování arteriosklerotických projevů.

Sloučeninu(y) obecného vzorce I lze podávat rovněž v kombinaci s dalšími účinnými látkami.

Množství sloučeniny obecného vzorce I, které je potřebné pro dosažení požadovaného biologického účinku, je závislé na řadě faktorů, např. konkrétní zvolené sloučenině, zamýšleném použití, druhu podání a klinickém stavu pacienta. Obecně se denní dávka pohybuje v rozmezí od 0,1 mg do 100 mg (typicky od 0,1 mg a 50 mg) denně na kilogram tělesné hmotnosti, např. 0,1 až 10 mg/kg/den. Tablety nebo kapsle mohou například obsahovat od 0,01 do 100 mg, typicky od 0,02 do 50 mg. V případě farmaceuticky přijatelné soli se uvedené hmotnostní údaje vztahují ke hmotnosti difenylazetidionového iontu odvozeného od soli. K prevenci nebo terapii výše uvedených stavů lze sloučeniny obecného vzorce I použít jako sloučeniny samotné, výhodně jsou však poskytovány s přijatelným nosičem v podobě farmaceutické kompozice. Nosič musí být přirozeně přijatelný, v tom smyslu, že je kompatibilní s ostatními složkami kompozice a není škodlivý pro zdraví pacienta. Nosič může být pevná látka nebo kapalina nebo obojí a společně se sloučeninou se výhodně upraví do podoby jednotlivé dávky, například tablety, která může obsahovat od 0,05 % do 95 % hmotn. účinné látky. Rovněž mohou být obsaženy další farmaceuticky účinné

sloučeniny, včetně dalších sloučenin obecného vzorce I. Farmaceutické kompozice podle vynálezu lze připravit známými farmaceutickými způsoby, které v podstatě spočívají v tom, že se složky smíchají s farmakologicky přijatelnými nosnými nebo/a pomocnými látkami.

Farmaceutickými kompozicemi podle vynálezu jsou takové kompozice, které jsou vhodné pro orální a perorální (např. sublinguální) podávání, ačkoliv je nejvhodnější způsob podávání v každém jednotlivém případě závislý na druhu a závažnosti ošetřovaného stavu a druhu právě používané sloučeniny obecného vzorce I. Přípravky a retardované přípravky v podobě dražé jsou také předmětem předkládaného vynálezu. Výhodné jsou přípravky rezistentní vůči kyselinám a žaludečním šťávám. Vhodné povlaky rezistentní vůči žaludečním šťávám zahrnují acetátftalát celulózy, polyvinylacetátftalát, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy a polymery aniontové povahy kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové.

Vhodné farmaceutické sloučeniny pro orální podávání lze poskytovat v oddělených jednotkách, jako jsou např. kapsle, oplatkové kapsle, cucavé tablety nebo tablety, které vždy obsahují určité množství sloučeniny obecného vzorce I; jako prášek nebo granulát; jako roztok nebo suspenzi ve vodné nebo jiné než vodné kapalině; nebo jako emulzi typu „olej ve vodě“ či „voda v oleji“. Farmaceutické kompozice lze, jak již bylo zmíněno, připravit libovolným vhodným farmaceutickým způsobem, který zahrnuje stupeň, při němž se účinná látka a nosič (který může sestávat z jedné či více přídavných složek) přivedou do kontaktu. Obecně se kompozice připravují pomocí rovnoměrného a homogenního smíchání účinné látky s kapalným nebo/a jemně rozmělněným pevným nosičem, načež se produkt, pokud je to potřebné, tvaruje. Tak lze například připravit tabletu tak, že se prášek nebo granulát sloučeniny stlačí nebo vytvaruje, popřípadě s jednou nebo více přídavných složek. Stlačené tablety lze připravit ve vhodném zařízení pomocí tabletování

sloučeniny ve volné tekoucí formě, jako je například prášek nebo granulát, popřípadě smíchané s pojivem, kluzným prostředkem, inertním ředidlem nebo/a jedním (více) povrchově aktivním/dispergačním činidlem. Tvarované tablety lze připravit ve vhodném zařízení pomocí tvarování práškové, inertním kapalným ředidlem zvlhčené sloučeniny.

Farmaceutické kompozice, které jsou vhodné pro perorální (sublinguální) podávání, zahrnují cucavé tablety, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I s ochucovadlem, obvykle sacharózou a arabskou gumou nebo tragantem, a pastilky, které obsahují sloučeninu v inertní bázi, jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a arabská guma.

Jako další účinné látky pro kombinované přípravky jsou vhodná všechna antidiabetika, která jsou vyjmenována v „Roten Liste 2001“, kapitole 12. Lze je kombinovat se sloučeninami obecného vzorce I podle vynálezu zejména za účelem synergického zlepšení účinku. Podávání kombinace účinných látek lze provádět buď pomocí odděleného podávání účinných látek pacientovi nebo v podobě kombinovaných přípravků, při čemž je v jednom farmaceutickém přípravku přítomno více sloučenin.

Antidiabetika zahrnují insulin a insulinové deriváty, jako je např. Lantus[®] nebo HMR 1964, GLP-1-deriváty, jako např. deriváty popsané ve WO 98/08871 od Novo Nordisk A/S, jakož i orálně účinné hypoglykemické látky.

Orálně účinné hypoglykemické látky výhodně zahrnují sulfonylmočoviny, biguanidy, meglitinidy, oxadiazolidindiony, thiazolidindiony, inhibitory glukozidázy, antagonisty glukagonu, agonisty GLP-1, otvírače draslíkových kanálů, jako např. ty popsané v dokumentech WO 97/26265 a WO 99/03861 od Novo Nordisk A/S, insulinové sensitisery, inhibitory jaterních enzymů, které se podílejí na stimulaci glukoneogeneze nebo/a

glykogenolýzy, modulátory resorpce glukózy, sloučeniny upravující metabolismus lipidů, jako jsou antihyperlipidemické účinné látky a antilipidemické účinné látky, sloučeniny, které snižují příjem potravy, agonisty PPAR a PXR a účinné látky, které působí na ATP-závislý draslíkový kanál beta buněk.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s inhibítorem HMG-CoA reduktázy, jako jsou simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s inhibítorem resorpce cholesterolu, jako jsou např. ezetimib, tiquesid, pamaquesid.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s PPAR gama agonistou, jako jsou např. rosiglitazon, pioglitazon, JTT-501, GI 262570.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s PPAR alfa agonistou, jako jsou např. GW 9578, GW 7647.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci se smíšeným PPAR alfa/gama agonistou, jako jsou např. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s fibrátem, jako jsou např. fenofibrát, clofibrát, bezafibrát.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se

sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s MTP inhibitorem, jako jsou např. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s inhibitorem resorpce žlučových kyselin, jako je např. HMR 1453.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s CETP inhibitorem, jako je např. Bay 194789.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s polymerním adsorberem žlučových kyselin, jako jsou např. cholestyramin, colesolvam.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s induktorem LDL-receptorů, jako jsou např. HMR1171, HMR1586.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s ACAT inhibitorem, jako je např. avasimib.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s antioxidantem, jako je např. OPC-14117.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s inhibitorem lipoproteinové lipázy, jako je např. NO-1886.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s inhibitorem ATP-citrátlyázy, jako je např. SB-204990.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s inhibítorem skvalensyntázy, jako je např. BMS-188494.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s antagonistou lipoproteinu(a), jako jsou např. CI-1027 nebo kyselina nikotinová.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s inhibítorem lipázy, jako je např. orlistat.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s insulinem.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci se sulfonylmočovinou, jako jsou např. tolbutamid, glibenclamid, glipizid nebo gliclazid.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s biguanidem, jako je např. metformin.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s meglitinidem, jako je např. repaglinid.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s thiazolidindionem, jako jsou např. troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon, nebo sloučeniny popsané v dokumentu WO 97/41097 od Dr. Reddy's Research Foundation, zejména 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)]fe-

nyl]methyl]-2,4-thiazolidindion.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s inhibitorem α -glukosidázy, jako jsou např. miglitol nebo akarbóza.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s účinnou látkou, která působí na ATP-závislý draslíkový kanál betabuněk, jako jsou např. tolbutamid, glibenclamid, glipizid, gliazid nebo repaglinid.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s více než jednou výše uvedenou sloučeninou, např. v kombinaci se sulfonylmočovinou a metforminem, sulfonylmočovinou a akarbózou, repaglinidem a metforminem, insulinem a sulfonylmočovinou, insulinem a metforminem, insulinem a troglitazonem, insulinem a lovastatinem, atd.

Podle dalšího provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s CART-agonisty, NPY-agonisty, MC4-agonisty, agonisty orexinu, H3-agonisty, TNF-agonisty, CRF-agonisty, CRF BP-antagonisty, agonisty urocortinu, β 3-agonisty, MSH-agonisty (agonisty melanocyty stimulujícího hormonu), CCK-agonisty, inhibitory reabsorpce serotoninu, smíšené serotoninergní a noradrenergní sloučeniny, 5HT-agonisty, agonisty bombesinu, antagonisty galaninu, růstovým hormonem, sloučeninami uvolňujícími růstový hormon, TRH-agonisty, modulátory dekopulačního proteinu 2 nebo 3, agonisty leptinu, DA-agonisty (bromocriptin, doprexin), inhibitory lipázy/amylázy, PPAR-modulátory, RXR-modulátory nebo TR- β -agonisty.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu je další

účinnou látkou leptin.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu je další účinnou látkou dexamfetamin nebo amfetamin.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu je další účinnou látkou fenfluramin nebo dexfenfluramin.

Podle dalšího provedení předkládaného vynálezu je další účinnou látkou sibutramin.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu je další účinnou látkou orlistat.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu je další účinnou látkou mazindol nebo fentermin.

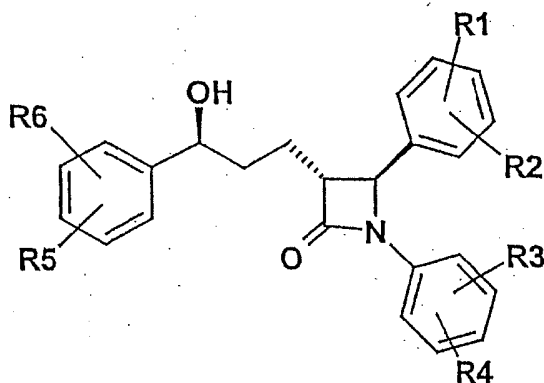
Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají v kombinaci s balastními látkami, výhodně nerozpustnými balastními látkami, jako je např. Caromax[®]. Kombinace s přípravkem Caromax[®] lze dosáhnout v jednom přípravku nebo pomocí oddělených dávek sloučenin obecného vzorce I a přípravku Caromax[®]. Přípravek Caromax[®] lze při tom podávat také v podobě potravin, jako je např. pečivo nebo müsli tyčinky. Kombinace sloučenin obecného vzorce I s přípravkem Caromax[®] se vyznačuje, kromě zlepšení účinku, zejména ve smyslu snižování LDL-cholesterolu, oproti jednotlivým sloučeninám, rovněž zlepšenou tolerovatelností.

Rozumí se, že každá vhodná kombinace sloučenin podle vynálezu s jednou nebo více výše uvedenými sloučeninami a případně s jednou nebo více dalšími farmakologicky účinnými látkami spadá do rozsahu ochrany předkládaného vynálezu.

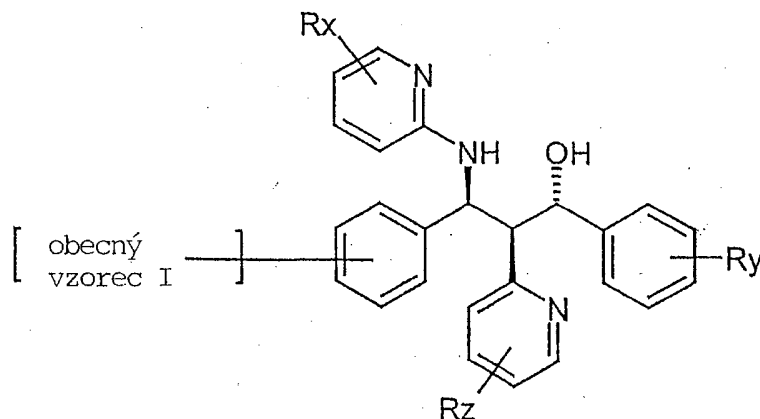
Předmětem předkládaného vynálezu jsou dále rovněž stereo-isomerní směsi sloučenin obecného vzorce I, jakož i čisté

stereoisomery sloučenin obecného vzorce I, tak jako diastereomerní směsi sloučenin obecného vzorce I, jakož i čisté diastereomery. Rozdělení směsi se provádí chromatograficky.

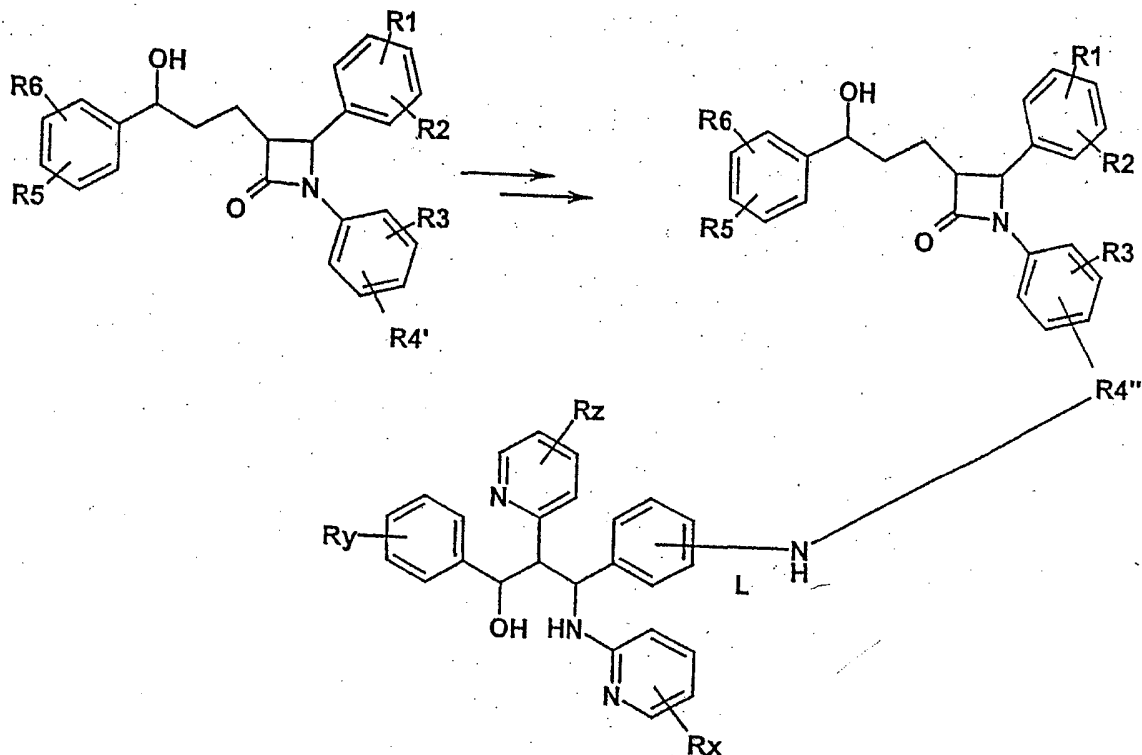
Výhodné jsou racemické, a rovněž tak enantiomerně čisté sloučeniny obecného vzorce I s následující strukturou



Dále jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde skupina I nabývá následujícího významu:



Předmětem předkládaného vynálezu je dále způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce I získají tak, že se postupuje analogicky k následujícímu reakčnímu schématu.

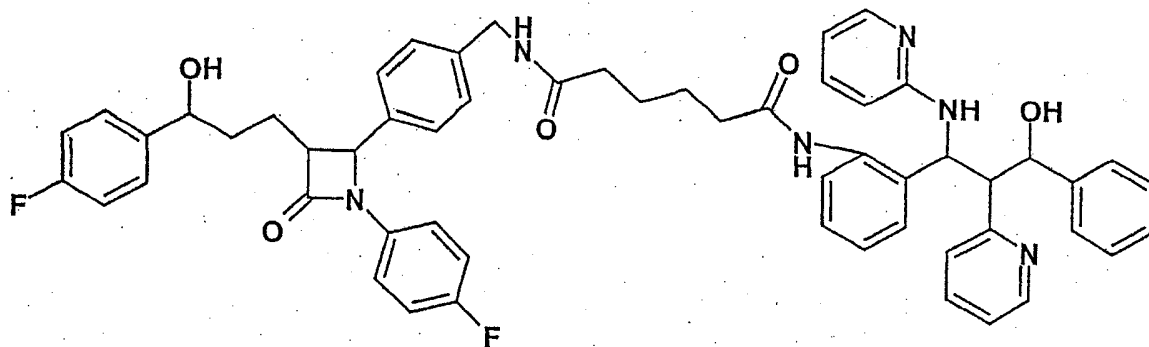


R4" znamená alkylenovou skupinu obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů,

příčemž jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(alkyl)- obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo -NH-.

Alternativně se vazba ke skupině L realizuje prostřednictvím kruhu A nebo kruhu C.

Následující příklady provedení vynálezu slouží k bližšímu objasnění předkládaného vynálezu, aniž by provedení předkládaného vynálezu byla omezena na produkty popisované v těchto příkladech.

Příklady provedení vynálezu**Příklad IV**

4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylamid-{2-[3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)propyl]fenyl}amid kyseliny hexandikarboxylové (14)

a) kyselina 5-{2-[3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)propyl]fenylkarbamoyl}pentanová (13)

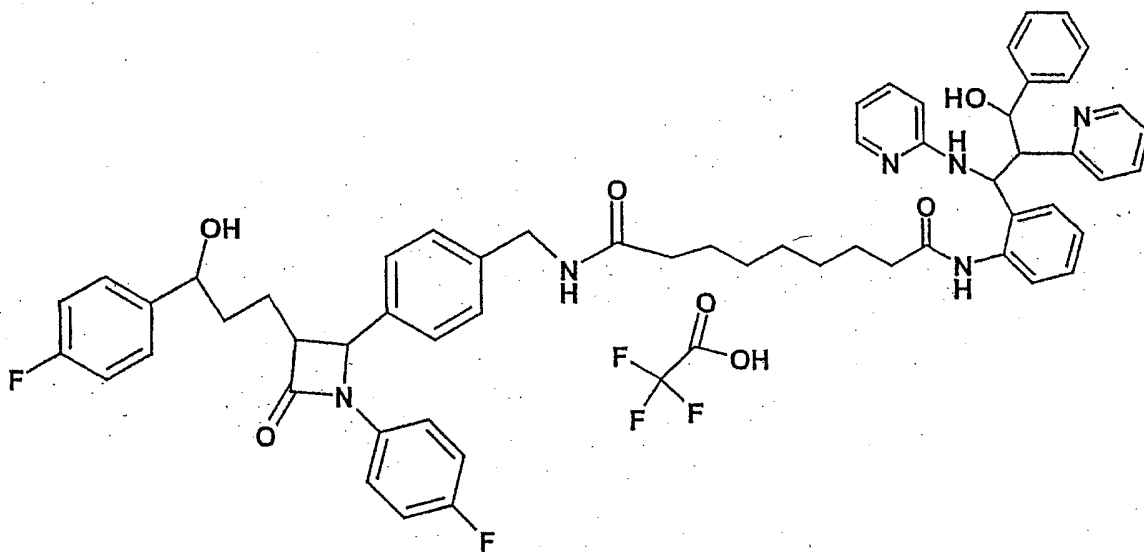
Příprava vychází z 1,5 g 3-(2-aminofenyl)-1-fenyl-2-pyridin-2-yl-3-(pyridin-2-ylamino)propan-1-ol, 3,4 g kyseliny hexandikarboxylové, 1,04 g dicyklohexylkarbodiimidu a 640 mg benzotriazol-1-olu analogicky k příkladu II f). Získá se produkt s molekulovou hmotností 524,6 ($C_{31}H_{32}N_4O_4$); MS(ESI⁺): 525 ($M+H^+$); (ESI⁻): 523 ($M-H^+$).

b) 4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylamid-{2-[3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)propyl]fenyl}amid kyseliny hexandikarboxylové (14)

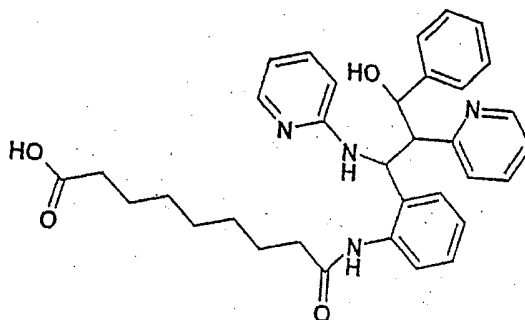
Příprava vychází z 300 mg 4-(4-aminomethylfenyl)-1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]azetidin-2-onu, 372 mg kyselina 5-{2-[3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)propyl]fenylkarbamoyl}pentanové, 155 mg dicyklo-

lohexylkarbodiimidu a 120 mg benzotriazol-1-olu ve 25 ml tetrahydrofuranu analogicky k příkladu III, chromatografie: SiO₂, dichlormethan/methanol = 10:1; produkt s molekulovou hmotností 929,1 (C₅₆H₅₄F₂N₆O₅); MS(ESI⁺): 929 (M+H⁺).

Příklad XIII

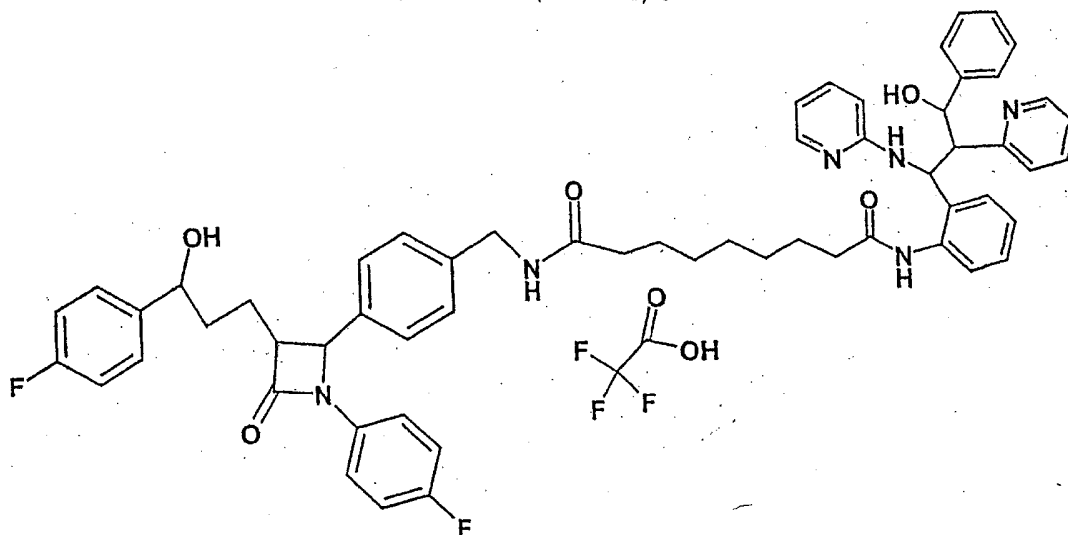


(1-{2-[8-(4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)oktanoylamino]fenyl}-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)pyridin-2-yl-ammonium; trifluoracetát (27)



a) kyselina 8-{2-[3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)propyl]fenylkarbamoyl}oktanová (26)

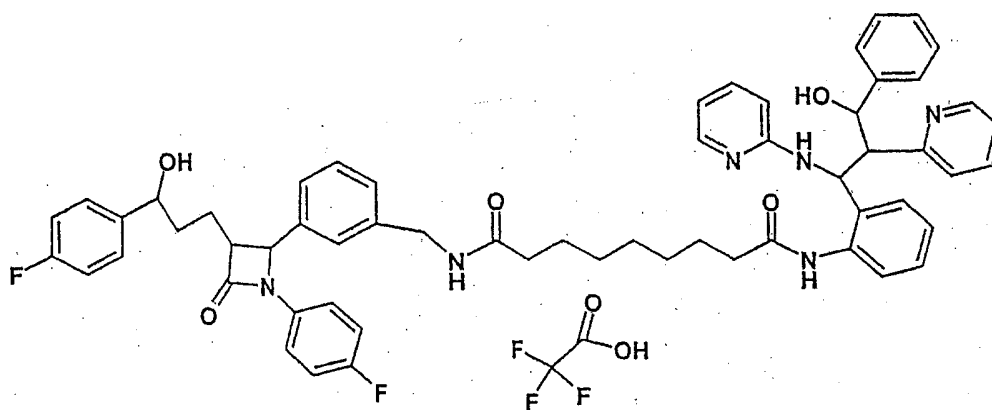
$C_{34}H_{38}N_4O_4$ (566,72); MS(ESI): 567 (M + H).



b) (1-{2-[8-(4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)oktanoylamino]fenyl}-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (27)

$C_{61}H_{61}F_5N_6O_7$ (1085,19), MS(ESI): 971 (M + H).

Příklad XIV

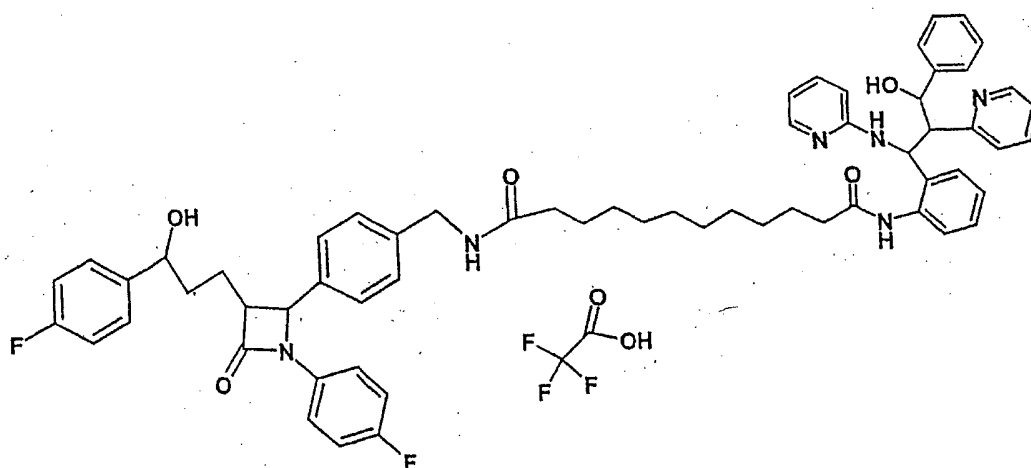


(1-{2-[8-(3-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)oktanoylamino]-

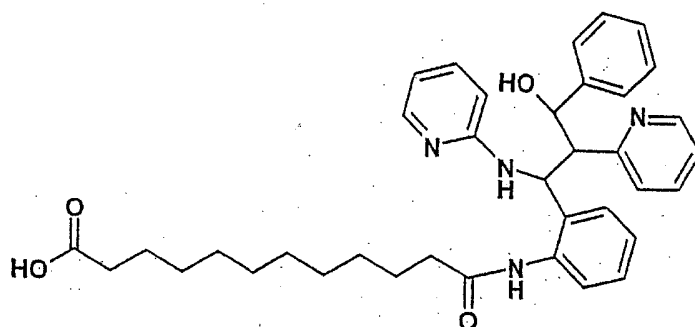
fenyl}-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)pyridin-2-yl-ammonium; trifluoracetát (28)

$C_{61}H_{61}F_5N_6O_7$ (1085,19), MS(ESI): 971 (M + H).

Příklad XV

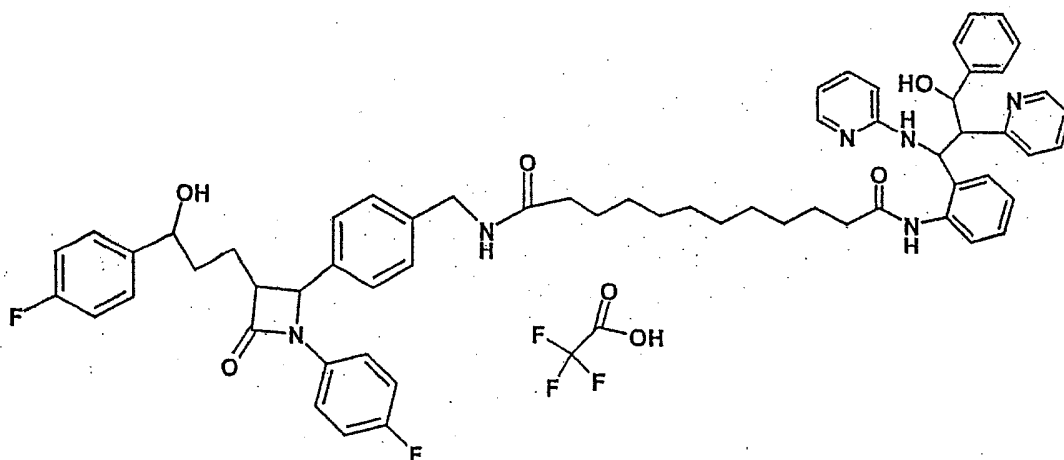


(1-{2-[11-(4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)undekanoylamino]-fenyl}-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)pyridin-2-yl-ammonium; trifluoracetát (30)



a) kyselina 11-{2-[3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)propyl]fenylkarbamoyl}undekanová (29)

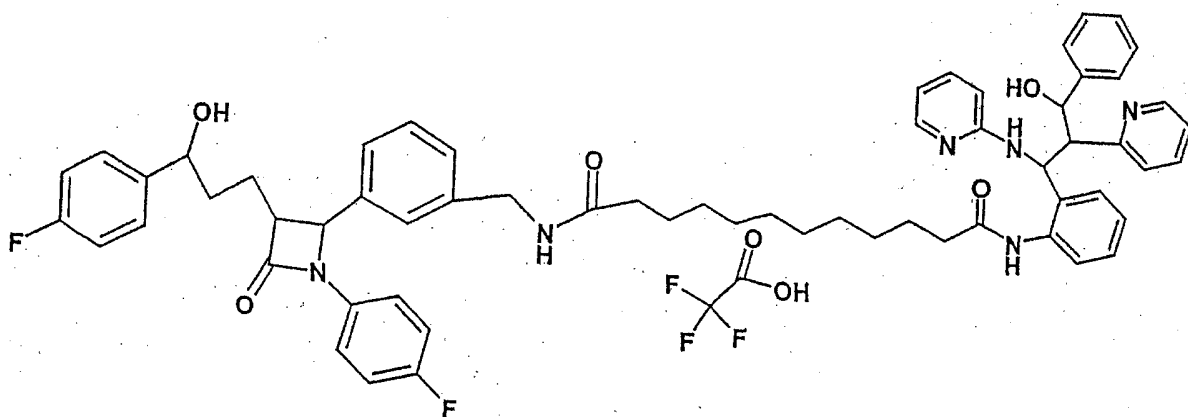
$C_{37}H_{44}N_4O_4$ (608,82); MS(ESI): 609 (M + H).



b) (1-{2-[11-(4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)undekanoylamino]fenyl}-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (30)

$C_{64}H_{67}F_5N_6O_7$ (1127,28), MS(ESI): 1013 (M + H).

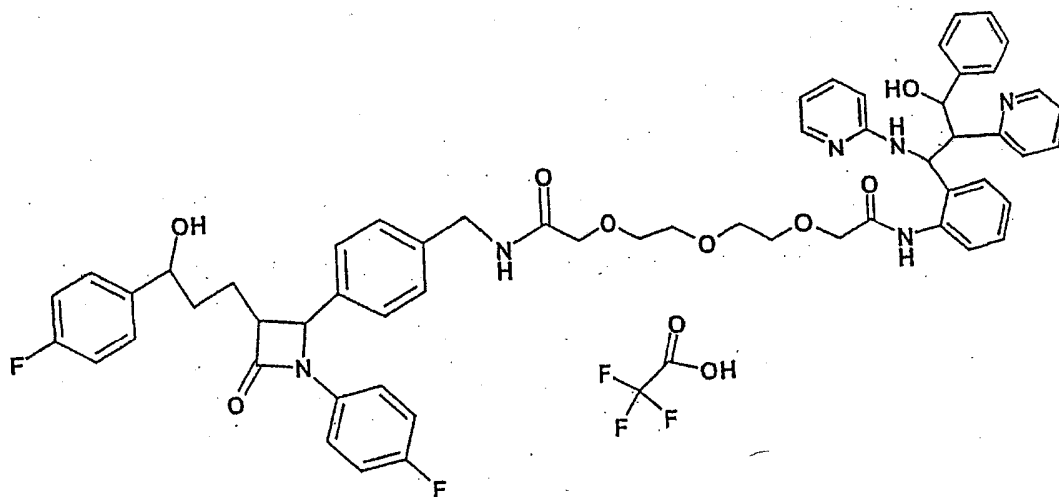
Příklad XVI



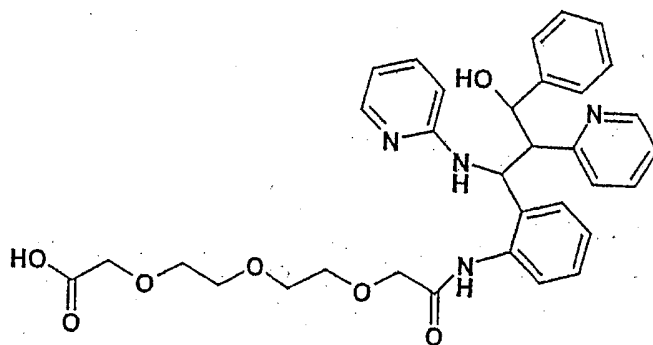
(1-{2-[11-(3-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)undekanoylamino]fenyl}-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-propyl)pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (31)

C₆₄H₆₇F₅N₆O₇ (1127,28), MS(ESI): 1013 (M + H).

Příklad XVII

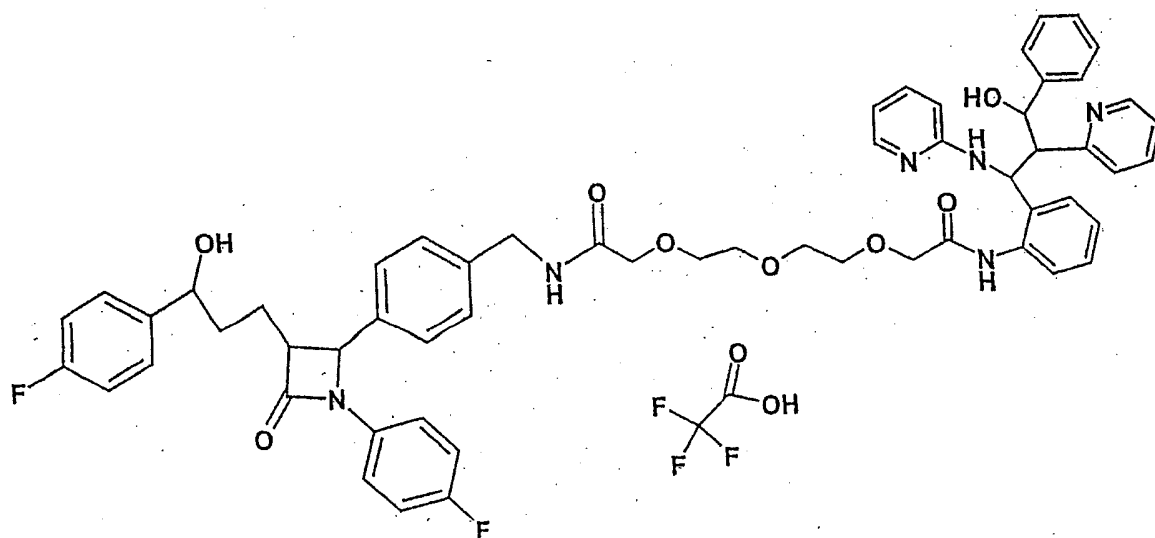


(1-{2-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)methoxy]-ethoxy}ethoxy)acetylamino]fenyl}-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-ylpropyl)pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (33)



a) kyselina {2-[2-((2-[3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)propyl]fenylkarbamoyl)methoxy)ethoxy]ethoxy}octová (32)

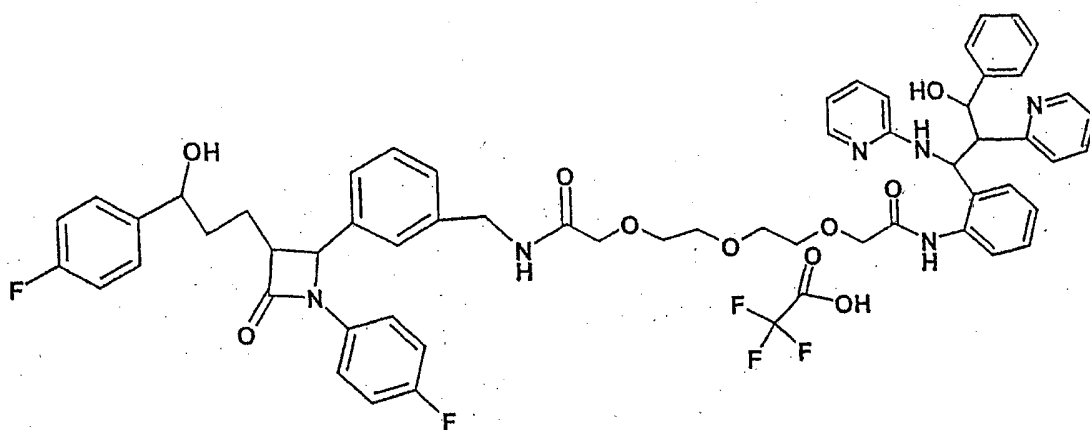
C₃₃H₃₆N₄O₇ (600,68); MS(ESI): 591 (M + H).



b) (1-{2-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)methoxy]ethoxy}ethoxy)acetylaminofenyl]-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-ylpropyl}pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (33)

$C_{60}H_{59}F_5N_6O_{10}$ (1119,17), MS(ESI): 1005 (M + H).

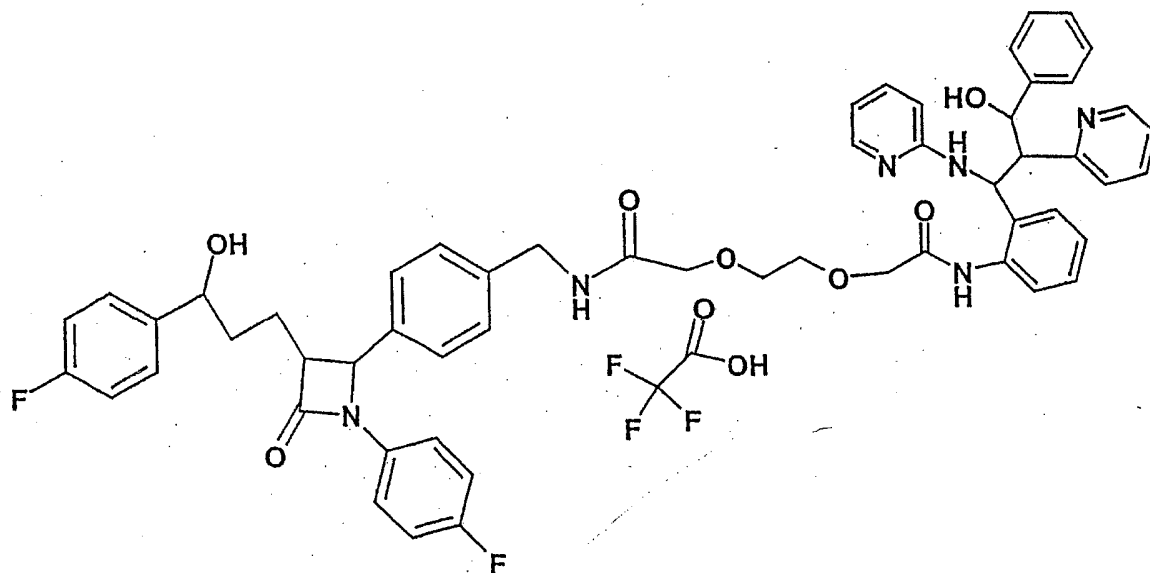
Příklad XVIII



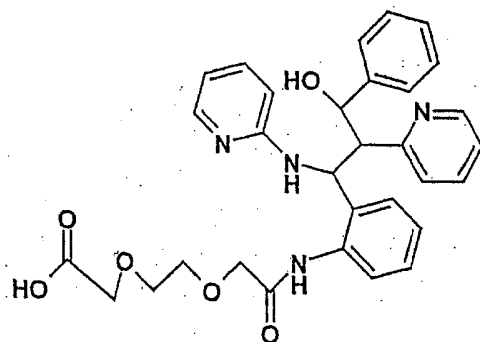
(1-{2-[2-(2-{2-[(3-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)methoxy]ethoxy}ethoxy)acetylaminofenyl]-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-ylpropyl}pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (34)

$C_{60}H_{59}F_5N_6O_{10}$ (1119,17), MS(ESI): 1005 (M + H).

Příklad XIX

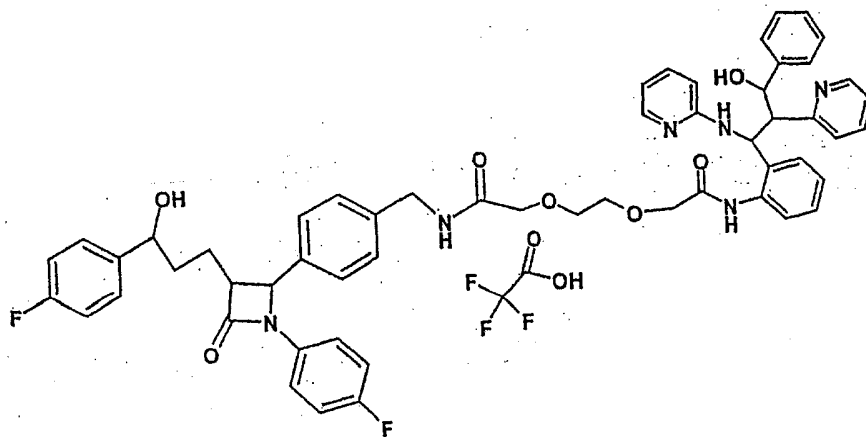


{1-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)methoxy]ethoxy}acetylamo)fenyl]-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-ylpropyl)-pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (36)



$C_{31}H_{32}N_4O_6$ (556,62); MS (ESI): 557 (M + H).

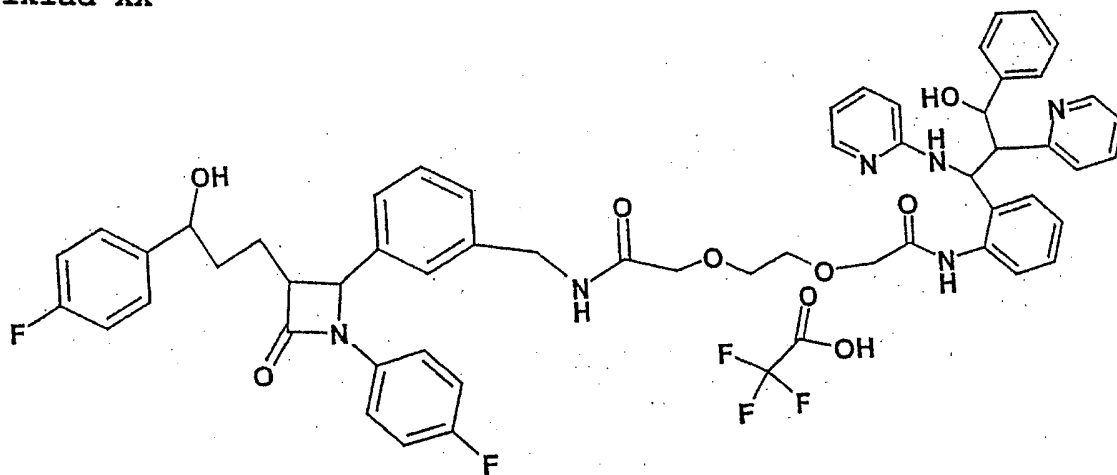
a) kyselina 2-({2-[3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-yl-1-(pyridin-2-ylamino)propyl]fenylkarbamoyl}methoxy)ethoxy]octová (35)



b) {1-[2-(2-{2-[4-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)methoxy]ethoxy)acetylamino)fenyl]-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-ylpropyl}pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (36)

$C_{58}H_{55}F_5N_6O_9$ (1075,11), MS(ESI): 961 (M + H).

Příklad XX



{1-[2-(2-{2-[3-(4-fluorfenyl)-3-[3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}benzylkarbamoyl)methoxy]ethoxy)acetylamino)fenyl]-3-hydroxy-3-fenyl-2-pyridin-2-ylpropyl}-pyridin-2-ylammonium; trifluoracetát (37)

$C_{58}H_{55}F_5N_6O_9$ (1075,11), MS(ESI): 961 (M + H).

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu byly testovány níže popsánymi způsoby z hlediska jejich účinků.

Ovlivnění absorpce cholesterolu + vylučování ³H-kyseliny taurocholové na základě vylučování fekálií u myši, krysy nebo křečka

Myši NMRI, krysy Wistar nebo zlatí syřští křečci byly chovány (ve skupinách s n = 4 až 6) za standardní diety (Altromin, Lage (Lippe)) v metabolických klecích. Odpoledne před podáním radioaktivního indikátoru (¹⁴C-cholesterol) se zvířata ponechala lačnit a adaptovat na mřížový rošt.

Navíc byla zvířata 24 hodin před perorálním podáním testovací potravy (¹⁴C-cholesterol v Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) označena ³H-TCA (kyselinou taurocholovou) s.c. (např. 1 µCi/myš až 5 µCi/krysa).

Test absorpce cholesterolu:

Pomocí jícnové sondy bylo perorálně podáváno 0,25 ml/myš přípravku Intralipid® 20 (Pharmacia-Upjohn) (označeno 0,25 µCi ¹⁴C-cholesterolu v 0,1 mg cholesterolu).

Testované látky byly připraveny odděleně ve směsi 0,5% methylcelulóza (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) nebo vhodném vehikulu. Aplikační objem testované látky činil 0,5 ml/myš. Testovaná látka byla aplikována bezprostředně před testovací potravou (Intralipid značený ¹⁴C-cholesterolem) (test absorpce cholesterolu).

Po 24 hodin byla shromažďována stolice: byla stanovována fekální eliminace ¹⁴C-cholesterolu a ³H-kyseliny taurocholové (TCA) během 24 h.

Byla vyjmuta játra, byla homogenizována a alikvota byla, ke stanovení přijatého/resorbovaného množství ^{14}C -cholesterolu, spálena v zařízení Oximat (model 307, Packard).

Vyhodnocení:

Vzorky stolice:

Byla stanovena celková hmotnost, byly doplněny vodou na definované objemy, poté byly homogenizovány, alikvota vysušena a spálena v zařízení Oximat (model 307, Packard, pro spalování radioaktivně značených vzorků): Množství radioaktivní $^3\text{H-H}_2\text{O}$ a $^{14}\text{C-CO}_2$ byla přepočtena na vyloučené množství ^3H -kyseliny taurocholové, respektive ^{14}C -cholesterolu (duální isotopová technika). Hodnoty ED_{200} , jako dávka z křivky dávkové účinnosti, byly interpolovány jako ty dávky, které zdvojnásobily vylučování TCA, respektive cholesterolu, vztaženo na souběžně ošetřovanou kontrolní skupinu.

Vzorky jater:

Množství ^{14}C -cholesterolu přijatého do jater bylo vztaženo na aplikovanou dávku. Hodnoty ED_{50} byly interpolovány z křivky dávkové účinnosti jako ty dávky, které snížily příjem ^{14}C -cholesterolu do jater na polovinu (50 %), vztaženo na kontrolní skupinu.

Následující hodnoty ED_{50} dokládají aktivitu sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu.

<u>Příklad č.</u>	<u>ED_{50} (játra) [mg/myš]</u>
XVI	0,03
XVIII	0,3
XIX	0,1

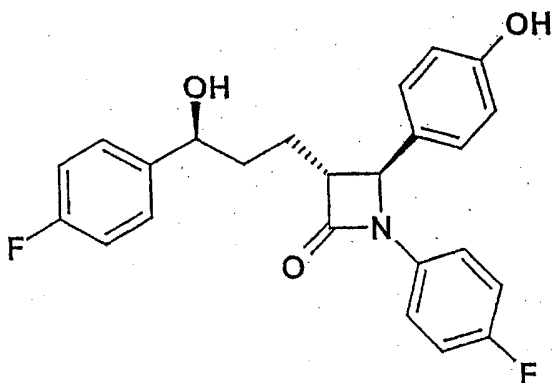
Z tabulky lze vyčíst, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují velmi dobré působení ve smyslu snižování cholesterolu.

Resorbovatelnost:

Resorbovatelnost sloučenin obecného vzorce I byla testována pomocí buněčného modelu Caco (A. R. Hilgers a kol., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990, 7, 902).

Ze získaných dat lze vyčíst, že sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu vykazují, oproti sloučeninám popsaným v dosavadním stavu techniky, zřetelně nižší resorpci.

	Referenční struktura	Příklad
Zdánlivý rozdělovací koeficient P_{app} [cm/s] podle lit. Hilgers)	$4,88 \times 10^{-06}$	
Zjištěná lidská resorpce	100 %	

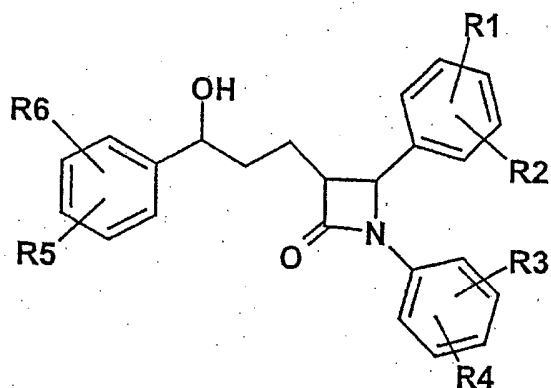


Referenční struktura:

Ezetimib

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R1, R2, R3, R4, R5, R6 znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části,

příčemž jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(alkyl)- obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo -NH-;

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH₂, CONH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, CON(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

příčemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

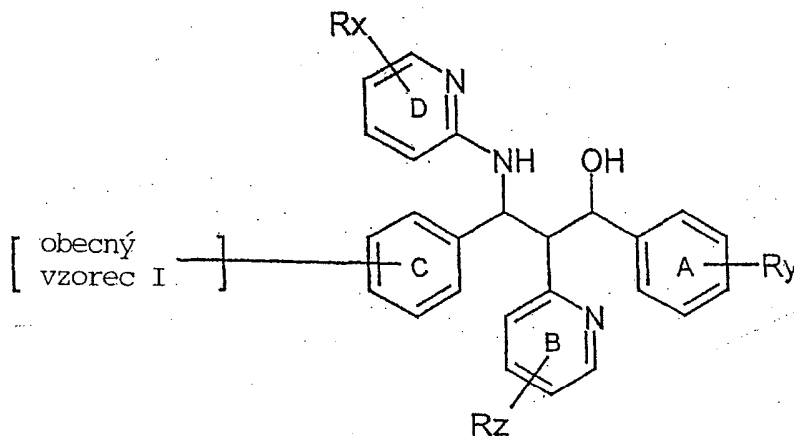
skupinu $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH-alkylovou}$ skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-(CH_2)_n-fenylovou skupinu, SO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO-(CH_2)_n-fenylovou skupinu, SO_2 -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO_2 -(CH_2)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH_2 ;

skupinu NH_2 , NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)_2 ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, O-(CH_2)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH_2 , NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)_2 ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, skupinou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH, COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo skupinou CONH_2 ;

L znamená skupinu obecného vzorce



Rx, Ry a Rz nezávisle znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH₂, CONH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, CON(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

přičemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

skupinu SO₂-NH₂, SO₂NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, SO₂N(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu, SO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO-(CH₂)_n-fenylovou skupinu, SO₂-al-

kylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,
SO₂-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může
být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem
chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových
atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6
uhlíkových atomů nebo skupinou NH₂;

skupinu NH₂, NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6
uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinu obsahující
vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části,
NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových
atomů, fenylovou skupinu, O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může
být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru,
atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou
OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou
obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou
skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou
NH₂, NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6
uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinou obsahující
vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části,
skupinou SO₂-CH₃, COOH, COO-alkylovou skupinou
obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části
nebo skupinou CONH₂;

příčemž vždy alespoň jeden ze substituentů R1 až R6 musí
nabývat významu skupiny alkylen-L obsahující 0 až 30
uhlíkových atomů v alkylenové části, kde jeden nebo více atomů
uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-,
-(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(alkyl)- obsahující 1 až 6 uhlíko-
vých atomů nebo -NH-,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R1, R2, R3, R4, R5, R6 znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části,

příčemž jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)- nebo -NH-;

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH₂, CONH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, CON(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

příčemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

skupinu SO₂-NH₂, SO₂NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, SO₂N(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-(CH₂)_n-fenylovou skupinu, SO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO-(CH₂)_n-fenylovou skupinu, SO₂-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO₂-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

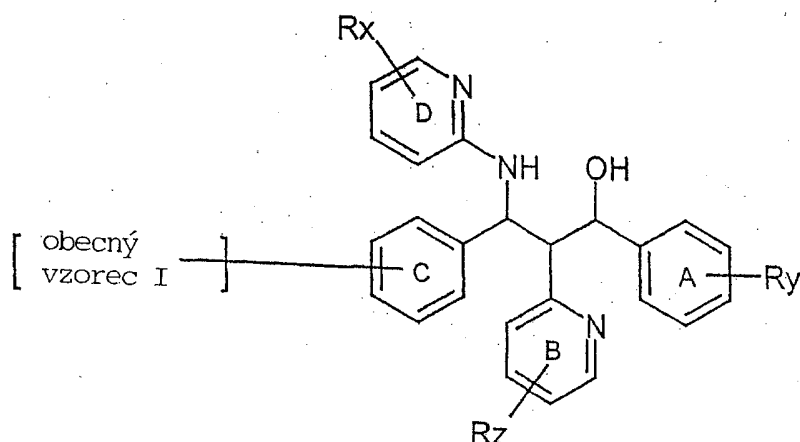
příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může být až

dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH₂;

skupinu NH₂, NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH₂, NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, skupinou SO₂-CH₃, COOH, COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo skupinou CONH₂;

L znamená skupinu obecného vzorce



Rx, Ry a Rz nezávisle znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN, COOH, COO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu $CONH_2$, CONH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $CON(alkyl)_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

přičemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

skupinu SO_2-NH_2 , SO_2NH -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $SO_2N(alkyl)_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-(CH_2)_n-fenylovou skupinu, SO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO-(CH_2)_n-fenylovou skupinu, SO_2 -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $SO_2-(CH_2)_n$ -fenylovou skupinu,

přičemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH_2 ;

skupinu NH_2 , NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $N(alkyl)_2$ ovou skupinu obsahující

vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH₂, NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, skupinou SO₂-CH₃, COOH, COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo skupinou CONH₂;

příčemž vždy alespoň jeden ze substituentů R₁ až R₆ nabývá významu skupiny alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části, kde jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)- nebo -NH-,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, ve kterých

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části,

příčemž jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou -O-, -(C=O)- nebo -NH-;

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom

jodu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN , COOH , COO -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH_2 , CONH -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $\text{CON}(\text{alkyl})_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

přičemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

skupinu $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, SO_2NH -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $\text{SO}_2\text{N}(\text{alkyl})_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu, SO -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu, SO_2 -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu,

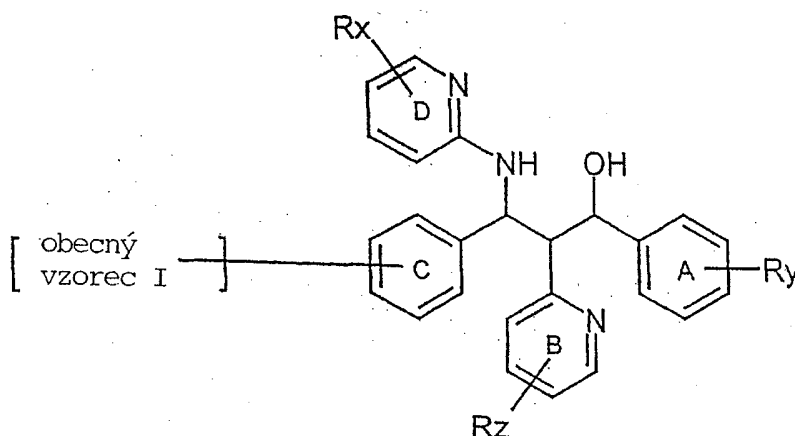
přičemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , CF_3 , NO_2 , CN , OCF_3 , O -alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH_2 ;

skupinu NH_2 , NH -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $\text{N}(\text{alkyl})_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH -acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu,

přičemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být

jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH₂, NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, skupinou SO₂-CH₃, COOH, COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo skupinou CONH₂;

L znamená skupinu obecného vzorce



Rx, Ry a Rz nezávisle znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COOH, COO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH₂, CONH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, CON(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

příčemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

skupinu $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH-}$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S- $(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu, SO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO- $(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu, SO_2 -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO_2 - $(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu,

příčemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH_2 ;

skupinu NH_2 , NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)_2 ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, O- $(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu,

příčemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH_2 , NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)_2 ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části,

skupinou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo skupinou CONH_2 ;

příčemž jeden ze substituentů R_1 nebo R_3 nabývá významu skupiny alkylen-L obsahující 0 až 30 uhlíkových atomů v alkylenové části, kde jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno skupinou $-\text{O}-$, $-(\text{C}=\text{O})-$ nebo $-\text{NH}-$,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, ve kterých

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-NH-}(\text{C}=\text{O})_{0-1}\text{-alkylen-}(\text{C}=\text{O})_{0-1}\text{-NH-L}$ obsahující 3 až 25 uhlíkových atomů v alkylenové části,

příčemž jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno atomy kyslíku;

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN , COOH , COO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH_2 , CONH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, CON(alkyl)_2 ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

příčemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

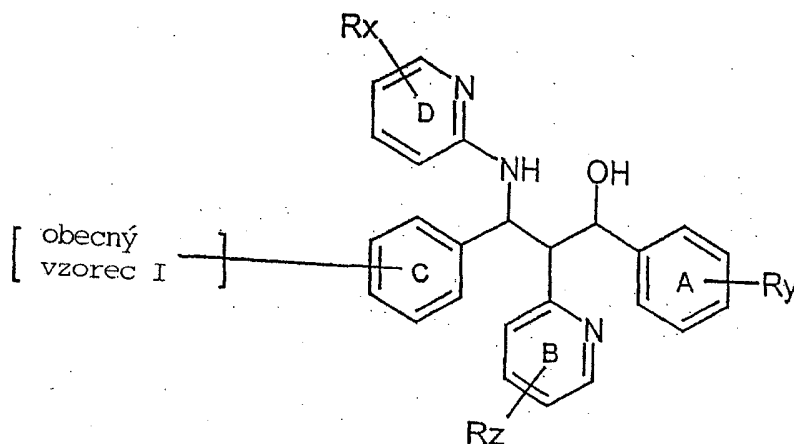
skupinu $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH-alkylovou}$ skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, S-(CH_2)_n-fenylovou skupinu, SO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO-(CH_2)_n-fenylovou skupinu, SO_2 -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, SO_2 -(CH_2)_n-fenylovou skupinu,

přičemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH_2 ;

skupinu NH_2 , NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, O-(CH_2)_n-fenylovou skupinu,

přičemž může být $n = 0$ až 6 a fenylová skupina může být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH_2 , NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, skupinou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH, COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo skupinou CONH₂;

L znamená skupinu obecného vzorce



Rx, Ry a Rz nezávisle znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN , COOH , COO -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, skupinu CONH_2 , CONH -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $\text{CON}(\text{alkyl})_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, O -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

přičemž mohou být v alkylových skupinách jeden, více nebo všechny atomy vodíku nahrazeny atomy fluoru;

skupinu $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, SO_2NH -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části, $\text{SO}_2\text{N}(\text{alkyl})_2$ ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, S -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu, SO -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n$ -fenylovou skupinu, SO_2 -alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

SO₂-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinou NH₂;

skupinu NH₂, NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinu obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, NH-acylovou skupinu obsahující 1 až 7 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu,

příčemž může být n = 0 až 6 a fenylová skupina může být jednou až třikrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, skupinou NH₂, NH-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, N(alkyl)₂ovou skupinou obsahující vždy 1 až 6 uhlíkových atomů v každé alkylové části, skupinou SO₂-CH₃, COOH, COO-alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů v alkylové části nebo skupinou CONH₂;

příčemž jeden ze substituentů R₁ nebo R₃ nabývá významu skupiny -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-alkylen-(C=O)₀₋₁-NH-L obsahující 3 až 25 uhlíkových atomů v alkylenové části, kde jeden nebo více atomů uhlíku alkylenové skupiny může být nahrazeno atomy kyslíku,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jednu či více sloučenin podle jednoho či více nároků 1 až 4.
6. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jednu či více sloučenin podle jednoho či více nároků 1 až 4 a alespoň jednu další účinnou látku.
7. Léčivo podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako další účinnou látku jednu nebo více sloučenin, které normalizují metabolismus lipidů.
8. Léčivo podle nároku 6 nebo 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako další účinnou látku obsahuje jednu či více látek ze skupiny zahrnující
antidiabetika, hypoglykemické účinné látky, inhibitory HMG-CoA reductázy, inhibitory resorpce cholesterolu, PPAR gama agonisty, PPAR alfa agonisty, PPAR alfa/gama agonisty, fibráty, MTP inhibitory, inhibitory resorpce žlučových kyselin, CETP inhibitory, polymerními adsorbéry žlučových kyselin, induktory LDL-receptorů, ACAT inhibitory, antioxidanty, inhibitory lipoproteinové lipázy, inhibitory ATP-citrátlyázy, inhibitory skvalensyntázy, antagonisty lipoproteinu(a), inhibitory lipázy, insulin, sulfonylmočoviny, biguanidy, meglitinidy, thiazolidindiony, inhibitory α -glukosidázy, účinné látky, které působí na ATP-závislý draslíkový kanál betabuněk, CART-agonisty, NPY-agonisty, MC4-agonisty, agonisty orexinu, H3-agonisty, TNF-agonisty, CRF-agonisty, CRF BP-antagonisty, agonisty urocortinu, β 3-agonisty, MSH-agonisty, tj. agonisty melanocyty stimulujícího hormonu, CCK-agonisty, inhibitory reabsorpce serotoninu, smíšené serotoninergní a noradrenergní sloučeniny, 5HT-agonisty, agonisty bombesinu, antagonisty galaninu, růstové hormony, sloučeniny uvolňující růstový hormon, TRH-agonisty, modulátory dekopulačního proteinu 2 nebo 3, agonisty leptinu, DA-agonisty, např. bromocriptin, doprexin; inhibitory lipázy/amylázy, PPAR-modu-

látky, RXR-modulátory a TR- β -agonisty a amfetamin.

9. Sloučeniny podle jednoho či více nároků 1 až 4 pro použití jako léčivo pro ošetřování poruch metabolismu lipidů.

10. Způsob přípravy léčiva obsahujícího jednu či více sloučenin podle jednoho či více nároků 1 až 4, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se účinná látka smíchá s farmaceuticky vhodným nosičem a tato směs se upraví do formy vhodné pro podávání.

11. Použití sloučenin podle jednoho či více nároků 1 až 4 k přípravě léčiva pro ošetřování hyperlipidémie.

12. Použití sloučenin podle jednoho či více nároků 1 až 4 k přípravě léčiva pro snižování sérových hladin cholesterolu.

13. Použití sloučenin podle jednoho či více nároků 1 až 4 k přípravě léčiva pro ošetřování arteriosklerotických projevů.

14. Použití sloučenin podle jednoho či více nároků 1 až 4 k přípravě léčiva pro ošetřování insulinové resistance.