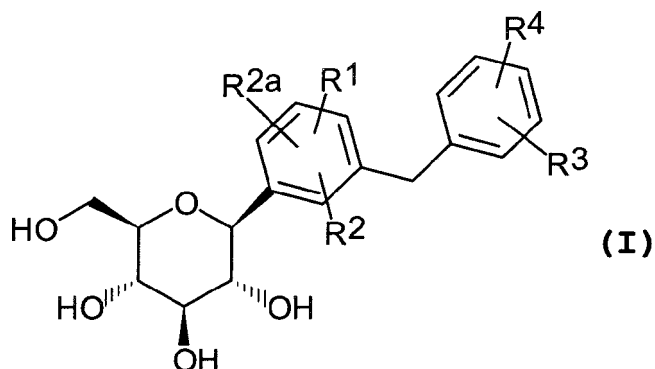


KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

C-aril-glükozidok aminosav-komplexei diabetes kezelésére

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek — ahol

R^1 , R^2 és R^{2a} hidrogén- vagy halogénatom vagy különböző csoportok;

R^3 és R^4 hidrogén- vagy halogénatom vagy különböző csoportok;

vagy

R^3 és R^4 együtt 5-, 6- vagy 7-tagú karbociklikus vagy 1-4

heteroatomot tartalmazó heterociklikus csoportot képez —

természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel képzett kristályos komplexei, előállításuk, és ezeket egyedül vagy más terápiás szerekkel kombinációban tartalmazó, II típusú cukorbetegség és ezzel összefüggő betegségek (diabetikus retina-, ideg- vagy vesebántalom, lassú sebgyógyulás, inzulin rezisztencia, magas vércukor-, zsírsav-, lipid- vagy glicerin szérumszint, elhízás, X szindróma, érelmeszesedés, magas vérnyomás és így tovább) kezelésében való alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítmények képezik.

jellemező ábra: (I) a kivonatban
Csele

A2

C-aril-glükozidok aminosav-komplexei diabetes kezelésére**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát diabetes (cukorbetegség), különösen a II típusú diabetes, valamint a magas vércukorszint, inzulin túltermelés, elhízás, magas triglicerid-szint, X-szindróma, diabetikus komplikációk, érelmeszesedés és rokon betegségek kezelésében alkalmazható amorf C-aril-glükozidokkal képezett kristályos aminosav-komplexei előállítás (generálása) képezi.

A világon megközelítőleg 100 millió ember szenved a magas vércukorszinttel, a máj túlzott glükóz termelésével és a perifériás inzulin rezisztenciával jellemezhető II típusú cukorbetegségben, amelynek alapvető okai máig ismeretlenek. A diabetikus komplikációk kialakulásában a magas vércukorszintet tekintik a fő kockázati tényezőnek, és valószínűleg közvetlenül hozzájárul a II típusú cukorbetegségben tapasztalható inzulin szekréció csökkenéséhez. Megjósolható, hogy a II típusú cukorbetegségben szenvedő pácienseknél a plazma glükóz-szintjének normalizálása segíti az inzulin hatását, és ellensúlyozza a diabetikus komplikációk kialakulását. A vesében az SGLT2 nátrium-függő glükóz szállító (enzim) inhibitora várhatóan segíti a plazma glükóz szint, és esetleg a testtömeg, normalizálását azáltal, hogy fokozza a glükóz kiválasztását.

A magas vércukor szint a II típusú cukorbetegség jellemző tünete, és cukorbetegségben a plazma glükóz szint folyamatos ellenőrzése ellensúlyozhatja az előrehaladott betegségben kialakuló diabetikus komplikációkat és a béta-sejtek elégtelen működését. A plazmában lévő glükózt normális esetben a vese glomeru-

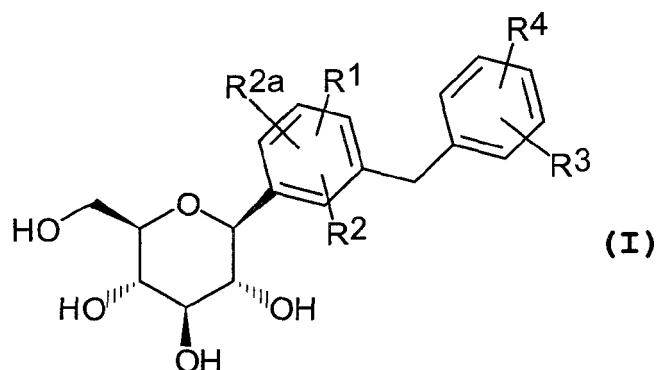


lusok kiszűrlik, majd a proximalis tubulusok ezt újra felveszik. Az SGLT2 tűnik a fő szállító enzimnek, amely ezen a helyen a glükóz visszavételéért felelős. Az SGLT specifikus inhibitora az O-glükozid florizin (phlorizin) és ennek közeli rokon analógjai diabeteses rágcsálókban és kutyákban ezt a visszavételi folyamatot gátolják, elősegítve a glükóz kiválasztását, ennek eredményeként a plazma glükóz szintje normalizálódik anélkül, hogy az alacsony vércukorszinttel összefüggő (hypoglikemiás) mellékhatások jelentkeznének. Leírták, hogy Zucker diabetikus patkányoknak egy O-glükozid SGLT inhibitorral hosszú ideig tartó (6 hónapos) kezelése javítja a vércukorszintre adott inzulin válaszképet, fokozza az inzulin érzékenységet, és ezekben az állatokban késlelteti a vesebántalom és az idegbántalom megjelenését, a vesében nem mutatható ki kóros elváltozás, és a plazmában elektrolit kiegyensúlyozatlanság nem mutatkozik. Az SGLT2 szelektív gátlása cukorbeteg páciensekben a glükóznak a vizelettel való fokozott kiválasztásával várhatóan normalizálja a plazma glükóz szintet, ezáltal javítja az inzulin érzékenységet, és a diabetikus komplikációk kialakulását késlelteti.

A találmány tárgyát C-aril-glükozidok, a bélben és a vesében található nátrium-függő glükóz szállító (SGLT2 enzim) inhibitorai, továbbá eljárás cukorbetegség, különösen II típusú cukorbetegség, valamint magas vércukor szint, magas inzulin szint, elhízás, magas triglicerid szint, X szindróma, diabetikus komplikációk, érelmeszesedés és rokon betegségek C-aril-glükozidokkal egyedül vagy ezek egy, két vagy több más típusú antidiabetikus szerrel és/vagy egy, két vagy több egyéb típusú terápiás szer-

rel, például a vér lipid szintjét csökkentő szerrel kombinációban való kezelése képezi.

A találmány tárgya természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereinek az



általános képletű amorf C-aril-glükózid vegyületekkel alkotott 2:1 vagy 1:1 arányú kristályos komplexeinek előállítására – amely képletben

R^1 , R^2 és R^{2a} jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, hidroxil-, $-OR^5$ általános képletű, alkil-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi- vagy $-SR^{5a}$ általános képletű csoport vagy halogénatom;

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, hidroxil-, $-OR^{5b}$ általános képletű, alkil-, cikloalkil-, trifluor-metil-, difluor-metoxi- vagy trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, $-CONR^6R^{6a}$ vagy $-CO_2R^{5c}$ általános képletű, karboxi-, $-COR^{6b}$, $-CH(O)R^{6c}$ vagy $-CH(OR^{5d})R^{6d}$ általános képletű, ciano-, $-NHCOR^{5e}$, $-NHSO_2R^{5f}$, $-NHSO_2\text{aril}$, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$, $-SO_2R^{5i}$ vagy $-SO_2\text{aril}$ általános képletű csoport, továbbá egy öt-, hat- vagy héttagú heterociklikus csoport, amely a gyűrűben 1-4 heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot, szulfinil- és/vagy szulfonilcsoportot tartalmazhat; illetve



R^3 és R^4 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy anellált öt-, hat- vagy héttagú karbociklikus vagy heterociklikus csoportot képeznek, amely utóbbi a gyűrűben 1-4 heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot, szulfinil- és/vagy szulfonilcsoportot tartalmazhat;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} és R^{5i} jelentése, egymástól függetlenül, alkilcsoport;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} és R^{6d} jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, alkil-, aril-, alkil-aril- vagy cikloalkil-csoport; vagy

R^6 és R^{6a} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy anellált öt-, hat- vagy héttagú heterociklikus csoportot képeznek, amely utóbbi a gyűrűben 1-4 heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot, szulfinil- és/vagy szulfonilcsoportot tartalmazhat.

Az (I) általános képletű vegyületek, amint ezt az USSN 09/679,027 számú szabadalmi irat ismerteti, amelyre itt mint referenciára hivatkozunk, az emlősök belében és veséjében található nátriumfüggő glükóz szállítók (enzimek) inhibitorai, és ezek cukorbetegség, a cukorbetegség mikro- és makrovaszkuláris komplikációinak, például a retinabántalom, az idegbántalom, vesebántalom és a (késleltetett) sebgyógyulás kezelésében alkalmazhatók.

A találmány tárgyát képezi eljárás az (I) általános képletű vegyületek nehezen folyó (viszkózus) olaj és amorf szilárd állapotból kezelhető kristályos állapotba való átalakítására, amely 1) megfelelően izolálható és szállítható, 2) állandó, reprodukálható módon átkristályosítható, és 3) gyógyszerkészítményekké



formázható, amelyeket tablettaként vagy oldatként a cukorbetegség, különösen az I és II típusú cukorbetegség kialakulásának vagy progressziója késleltetésének, a cukorbetegséggel összefüggő komplikációk, például a retinabántalmat, idegbántalmat, vesebántalmat és a késleltetett sebgyógyulást, valamint a rokon betegségeket, például az inzulin rezisztenciát (a meggyengült glükóz homeosztázist), magas vércukorszintet, magas inzulinszintet, a zsírsavak és a glicerín emelkedett szérumszintjét, elhízást, magas vérzsír szintet, például magas triglicerid szintet, az X szindrómát, érelmeszesedést, a magas vérnyomást és a nagysűrűségű lipoprotein szintjének emelését is ideértve, kezelése céljából lehet beadni, amelyben egy ilyen kezelést igénylő humán páciensnek egy (I) általános képletű vegyület egy aminosavval képezett komplexének terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

Továbbá, a találmány tárgyát képezi eljárás diabetes és rokon betegségek, amint ezt fentebb meghatároztuk és ezután meghatározzuk, amelyben egy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy természetes aminosav D- vagy L-enantiomerének egy (I) általános képletű vegyülettel készített komplexének és egy másik típusú antidiabetikus szernek és/vagy egy másik típusú terápiás szernek, például egy vérzsír-szintet csökkentő szernek terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

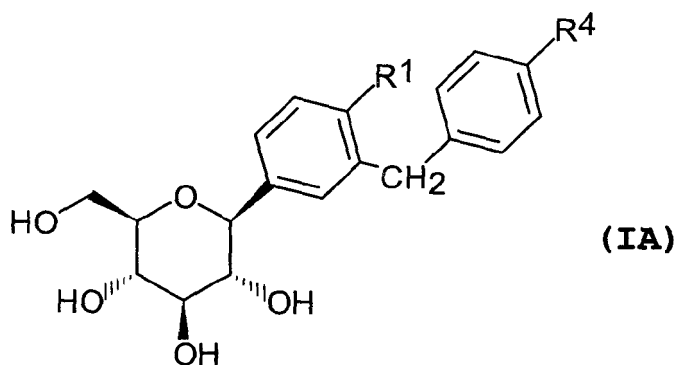
Az állapotokat, betegségeket és kórokat együttesen „X szindrómának” (metabolikus szindróma néven is ismert) nevezett tünetegyüttest Johannsson a J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-734 (1997) közleményében ismerteti.

A „más típusú terápiás szerek” kifejezés itteni értelemben

egy vagy több [az (I) általános képletű SLGT2 inhibitoroktól különböző] antidiabetikus szert, egy vagy több elhízás-elleni szert, vérnyomáscsökkentőket, vérlemezke-elleni (thrombocita-romboló, antiplatelet) szereket, érelmeszesedés-elleni szereket és/vagy egy vagy több, a vér lipidszintjét csökkentő (az érelmeszesedés-elleni szereket is ideértve) szereket jelent.

A fenti kezelési eljárásban a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek aminosavakkal alkotott komplexeit egy, két vagy több antidiabetikus szerrel és/vagy egy, két vagy több más típusú terápiás szerrel együtt (az alkalmazás módjától függően) mintegy 0,01:1-től mintegy 300:1-ig, előnyösen mintegy 0,1:1-től mintegy 10:1 tömegarányig terjedő mennyiségben adjuk be.

Előnyösek az



általános képletű vegyületek – amely képletben

R^1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, kis szénatom-számú alkoxi- vagy kis szénatom-számú alkilcsoport; és

R^4 jelentése kis szénatom-számú alkil-, $-OR^{5a}$ általános képletű, difluor-metoxi-, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$ vagy $-SO_2R^{5i}$ általános képletű csoport vagy hidroxics csoport.

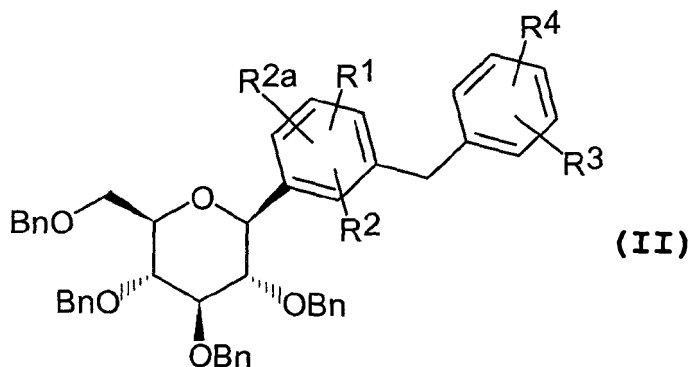
Előnyös, ha az R^1 szubsztituens a glükozid kötéshez viszonyítva *para* helyzetben, és az R^4 szubsztituens is *para* helyzetben

kapcsolódik az aromás gyűrűhöz.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek aminosavakkal alkotott komplexeit az alább leírtak szerint lehet előállítani, ahol a hőmérsékleti értékeket Celsius fokokban adjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületet vízzel elegyedő oldószerben, például etanolban, izopropil-alkoholban, metanolban feloldjuk, majd az oldatot 50-80°C hőmérsékletre felmelegítjük. Ezt az oldatot gyorsan hozzáadjuk egy természetes aminosav D- vagy L-enantiomerének egy vagy két ekvivalens mennyiségét tartalmazó 50-80°C hőmérsékletű vizes vagy alkoholos oldathoz. Lassú lehűtés közben az oldatból kiválnak a kívánt komplex kristályai, amelyeket szűréssel különítünk el.

Az (I) általános képletű vegyületeket, amint ezt az 1. reakcióvázlat bemutatja, a



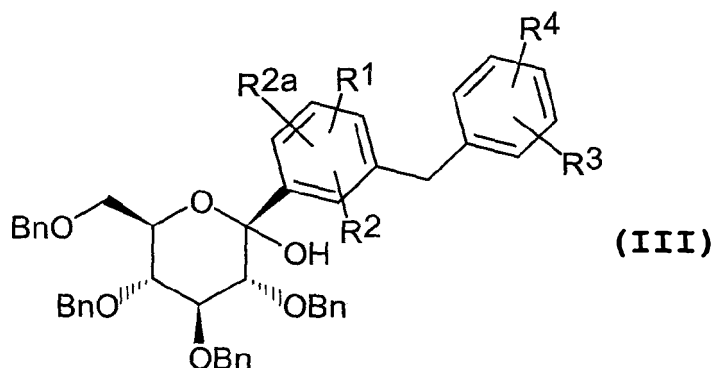
általános képletű vegyületek – amely képletben

Bn jelentése benzilcsoport –

katalizátor, például 1) Pd/C katalizátor jelenlétében metanolos vagy etanolos oldatban vagy 2) előnyösen palládium(II)-dihidroxid katalizátor jelenlétében, etil-acetátos oldatban hidrogéngázzal reagáltatjuk. Alternatívaként, az (I) általános képle-

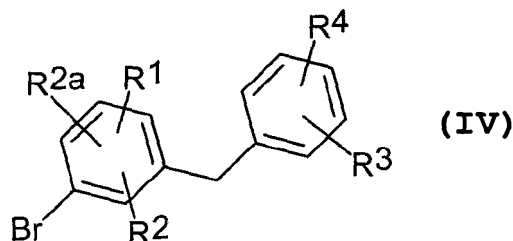
tű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, ha a (II) általános képletű vegyületeket Lewis savakkal, például bór(III)-tribromiddal, bór(III)-trikloriddal vagy bór(III)-triklorid/dimetil-szulfid komplexel oldószerben, például metilén-dikloridban -78°C hőmérsékleten reagáltatjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű vegyületekből oldószerben, például etil-merkaptános oldatban bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexel 20°C hőmérsékleten való reagáltatással is elő lehet állítani.

A (II) általános képletű vegyületeket a

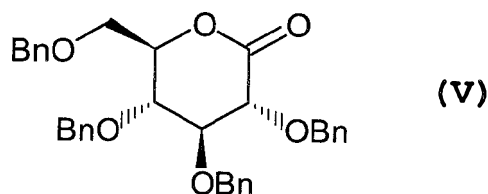


általános képletű vegyületekből szilánokkal, például trietil-szilánnal vagy előnyösen triizopropil-szilánnal oldószerben, például acetonitrilben vagy acetonitril/metilén-diklorid oldószerkeverékben Lewis savval, például bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexel -30°C hőmérsékleten való reagáltatással lehet előállítani.

A (III) általános képletű vegyületeket a



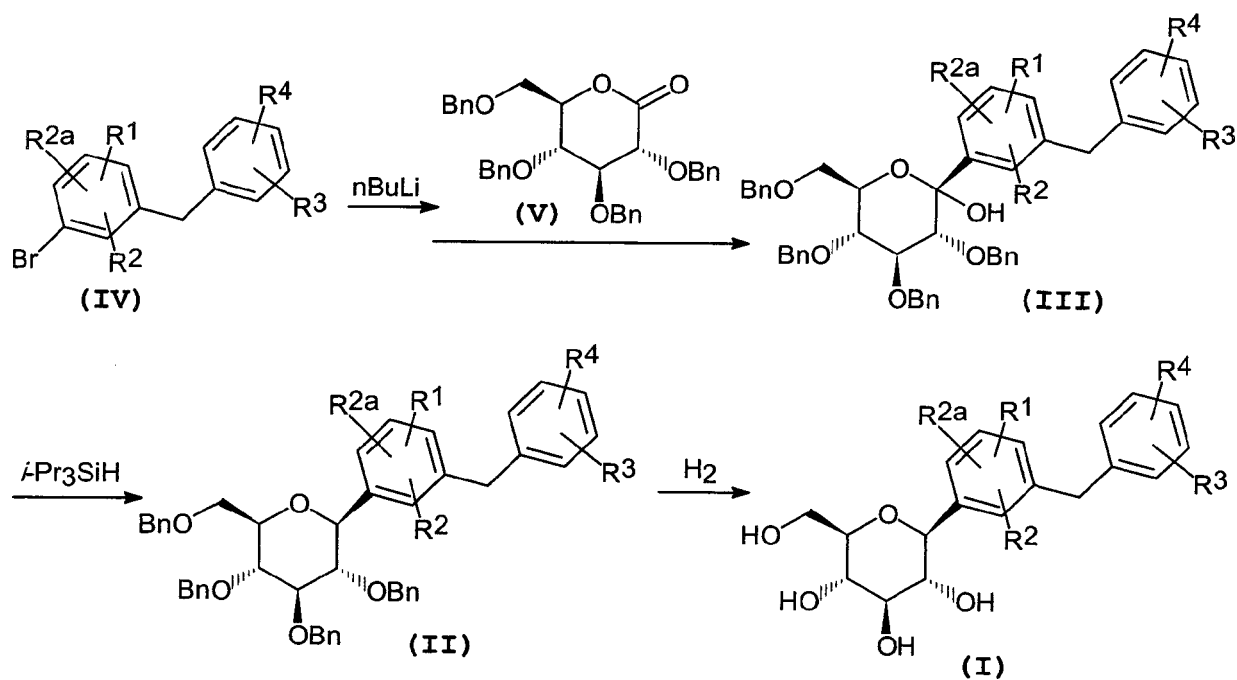
általános képletű vegyületek és az



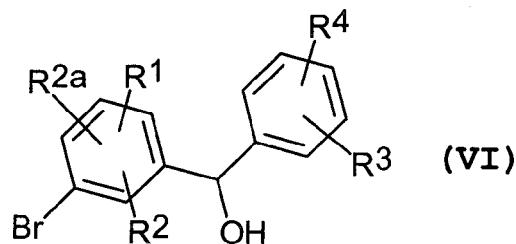
képletű vegyület kapcsolásával szintetizálhatjuk.

A (IV) általános képletű vegyületeket a kapcsoláshoz butil-lítiummal vagy *terc*-butil-lítiummal oldószerben például tetrahidrofuránban aktiváljuk, mielőtt hozzáadnánk az (V) általános képletű laktonhoz, amint ezt R. Benhaddou, S. Czernecki és munkatársai leírták a *Carbohydr. Res.*, 260, 243-250 (1994) közleményükben.

1. reakcióvázlat



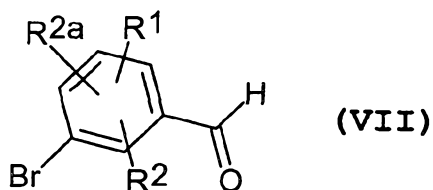
A (IV) általános képletű vegyületeket, amint ez a 2. reakcióvázlatban látható, úgy állíthatjuk elő, hogy a



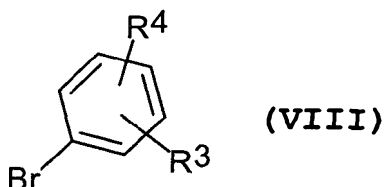
általános képletű vegyületeket szilánokkal, például trietil-

-szilánnal Lewis savat, például bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexet tartalmazó oldószerben, például acetonitrilben vagy metilén-dikloridban -30°C -tól $+60^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérsékleten reagáltatjuk.

A (VI) általános képletű vegyületeket a kereskedelemben beszerezhető

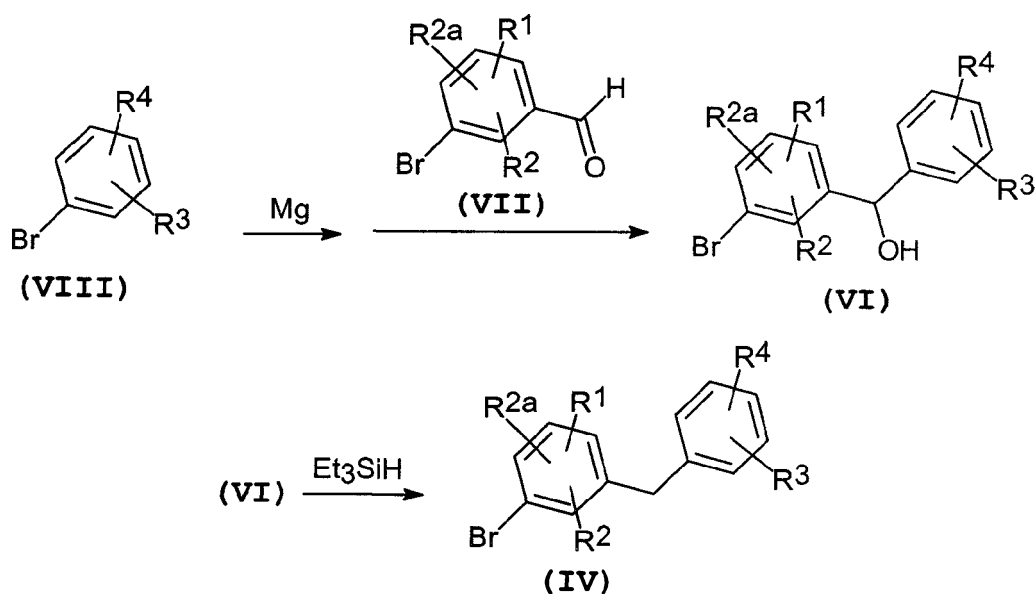


általános képletű bróm-benzaldehydeket a



általános képletű vegyületek lítium vagy magnézium fémorganikus származékaival oldószerben, például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban a szakterületen járatosak által jól ismert körülmények között reagáltatjuk.

2. reakcióvázlat





Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

R^4 jelentése $-CH(OR^{5h})R^{6d}$ általános képletű csoport;

olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben

R^4 jelentése $-COR^{6b}$ általános képletű csoport;

az alábbi, egymást követő reakciólépésekkel szintetizálhatjuk:

- 1) reagáltatás acetilező szerrel, például ecetsav-anhidriddel piridinben vagy 1,5 ekvivalens bázist, például trietil-amint tartalmazó metilén-dikloridban;
- 2) redukáló szerrel, például nátrium-[tetrahidridoborát(III)]-mal végzett redukció oldószerben, például etanolban;
- 3) alkilező szerrel, például $R^{5h}Br$ vagy $R^{5h}J$ általános képletű vegyülettel bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban végzett reakció; és
- 4) lúgos észter-hidrolízis tetrahidrofurán/metanol/víz (2:3:1) arányú elegyben lítium-hidroxiddal.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

R^4 jelentése $-CH(OH)R^{6c}$ általános képletű csoport;

olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben

R^4 jelentése $-COR^{6b}$ általános képletű csoport;

redukáló szerrel, például nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal oldószerben, például etanolban végzett redukcióval lehet előállítani.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

R^4 jelentése $-COR^{6b}$ általános képletű csoport;

az olyan (II) általános képletű vegyületekből, amelyekben

R^4 jelentése $-COR^{6b}$ általános képletű csoport;

Lewis savval, például bór(III)-trikloriddal vagy bór(III)-tribromiddal oldószerben, például metilén-dikloridban, -78°C hőmér-

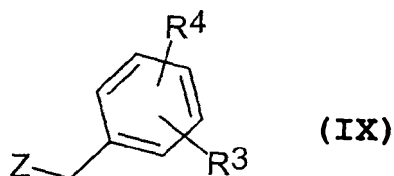
sékleten lehet előállítani.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben

A jelentése metilénecsoport; és

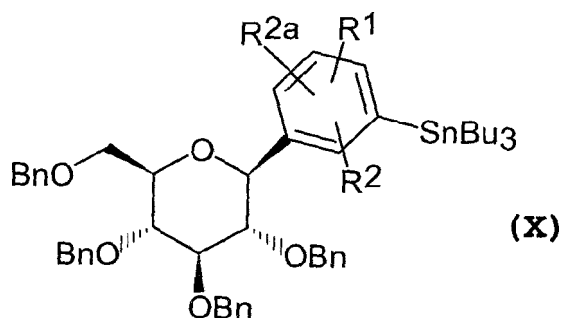
R⁴ jelentése -COR^{6b} általános képletű csoport;

a 3. reakcióvázlatban bemutatottak szerint a kereskedelemben beszerezhető vagy könnyen előállítható



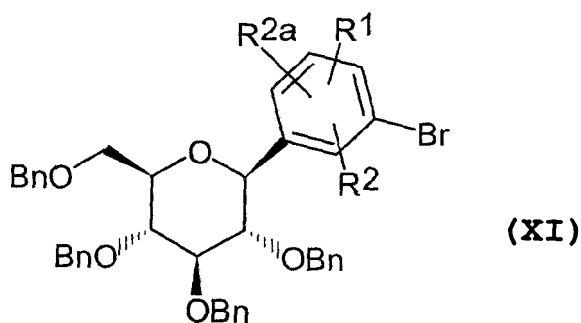
általános képletű vegyületek — amely képletben

Z jelentése bróm- vagy klóratom —



általános képletű vegyületekkel való kapcsolással, a két komponens oldószerben, például toluolban katalizátor, például Pd(PPh₃)₄ jelenlétében végzett melegítésével szintetizálhatjuk.

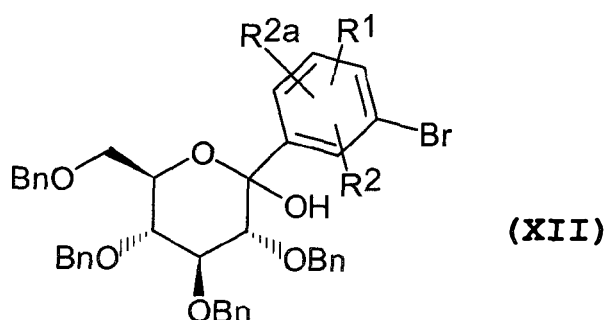
A (X) általános képletű vegyületeket a



általános képletű vegyületekből (Bu₃Sn)₂ reagenssel oldószerben, például toluolban katalizátor, például Pd(PPh₃)₄ jelenlétében

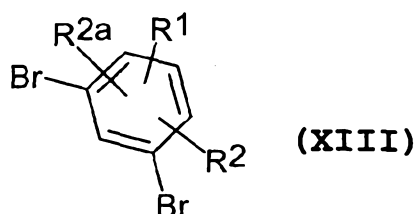
végzett reagáltatással szintetizálhatjuk.

A (XI) általános képletű vegyületeket a



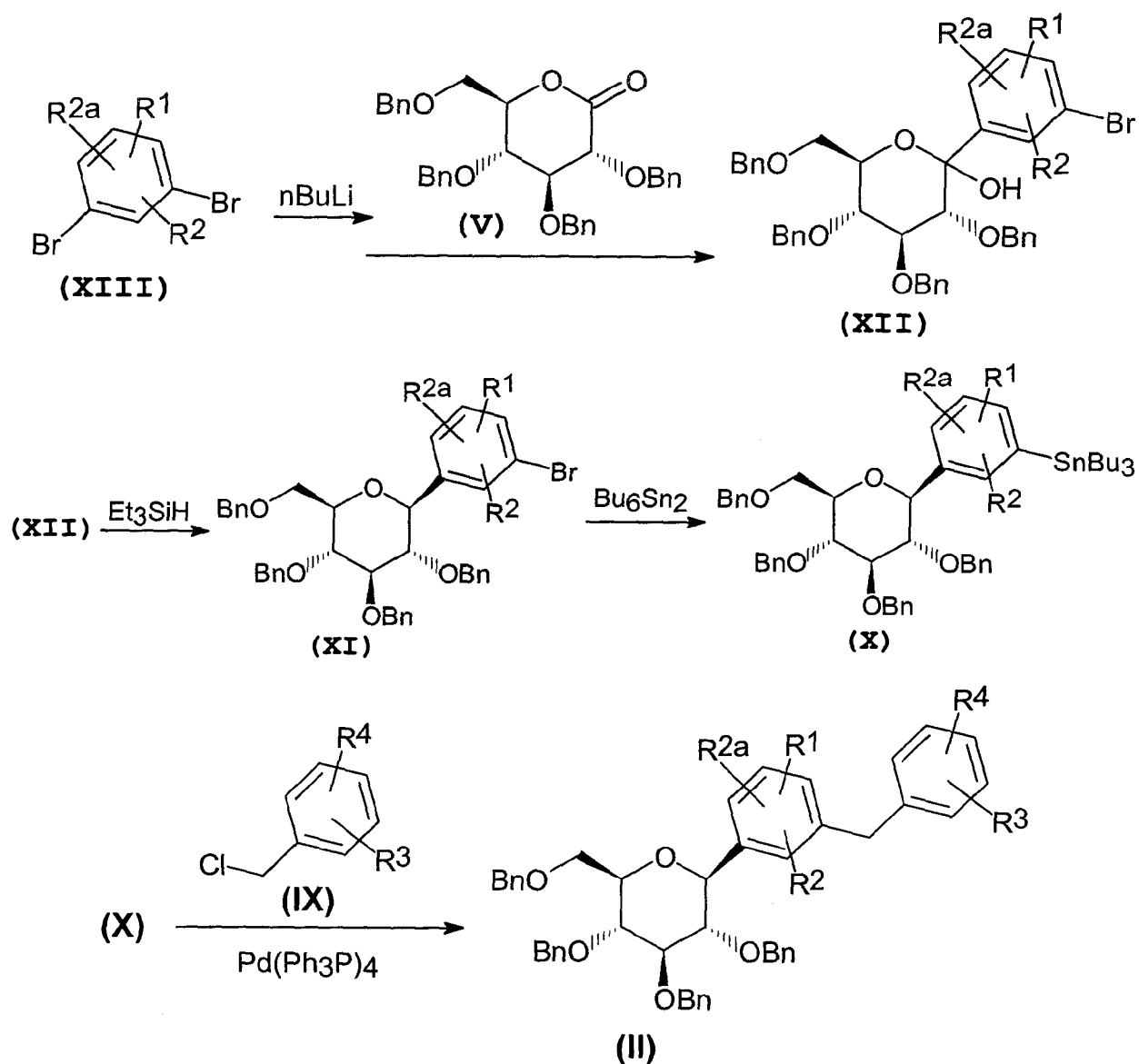
általános képletű vegyületekből szilánokkal, például triizopropil-szilánnal vagy trietil-szilánnal oldószerben, például acetonitrilben Lewis savval, például bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexxel -30°C hőmérsékleten való reagáltatással lehet szintetizálni.

A (XII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk, ha az (V) általános képletű vegyületeket a

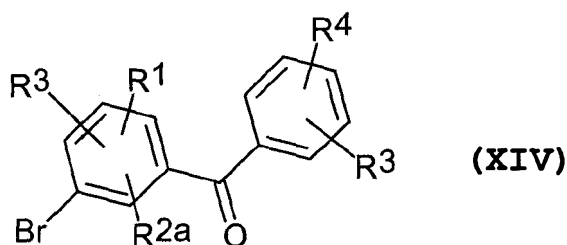


általános képletű vegyületekből butil-lítiummal vagy *terc*-butil-lítiummal készített szerves lítium-származékkal kapcsoljuk tetrahidrofuránban -78°C hőmérsékleten.

3. reakcióvázlat



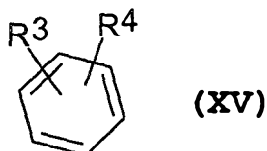
A (IV) általános képletű vegyületek alternatív szintézisét (4. reakcióvázlat) jelenti a



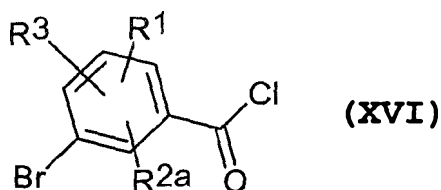
általános képletű vegyületek redukáló szerrel, például trietil-szilánnal oldószerben, például acetonitrilben vagy metilén-dikloridban vagy a kettő keverékében katalizátor, például bór(III)-

-trifluorid/dietil-éter komplex jelenlétében végzett redukciója.

A (XIV) általános képletű vegyületeket a kereskedelembe beszerezhető

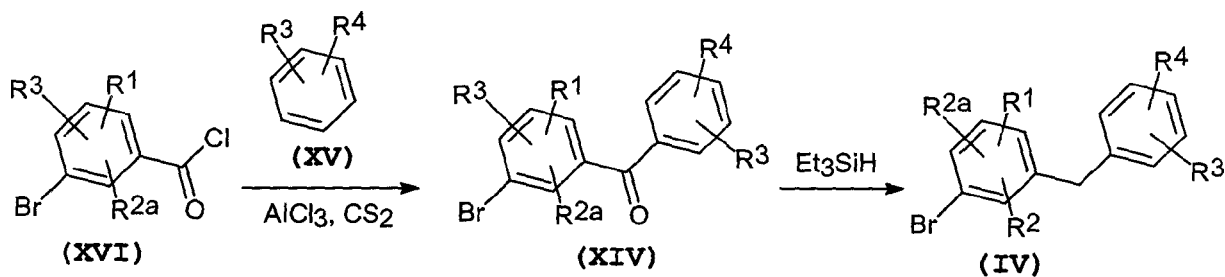


általános képletű szénhidrogéneknek oldószerben, például szén-diszulfidban két ekvivalens Lewis sav, például alumínium-triklorid vagy alumínium-tribromid jelenlétében a



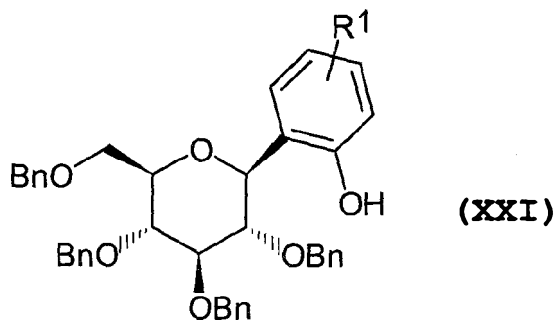
általános képletű vegyületekkel való Friedel-Crafts acilezésével könnyen elő lehet állítani.

4. reakcióvázlat



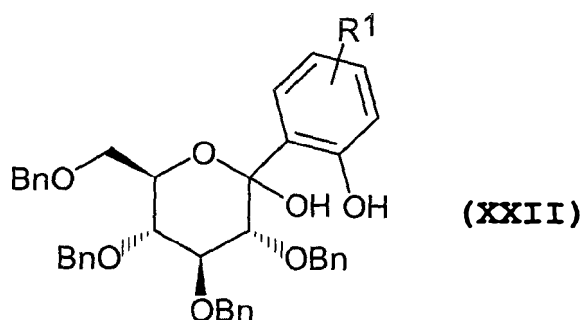
Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 jelentése hidroxicsoport;

az 5. reakcióvázlatban bemutatottak szerint a



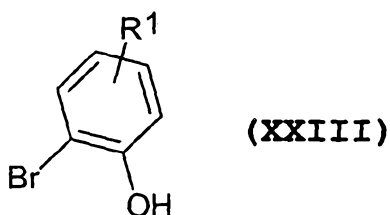
általános képletű vegyületekből egymást követő reakciókkal, elsőként bázissal, például nátrium-hidriddel reagáltatva, majd a kapott származékot a (IX) általános képletű vegyületekkel oldószerben, például toluolban való melegítéssel szintetizálhatjuk.

A (XXI) általános képletű vegyületeket a



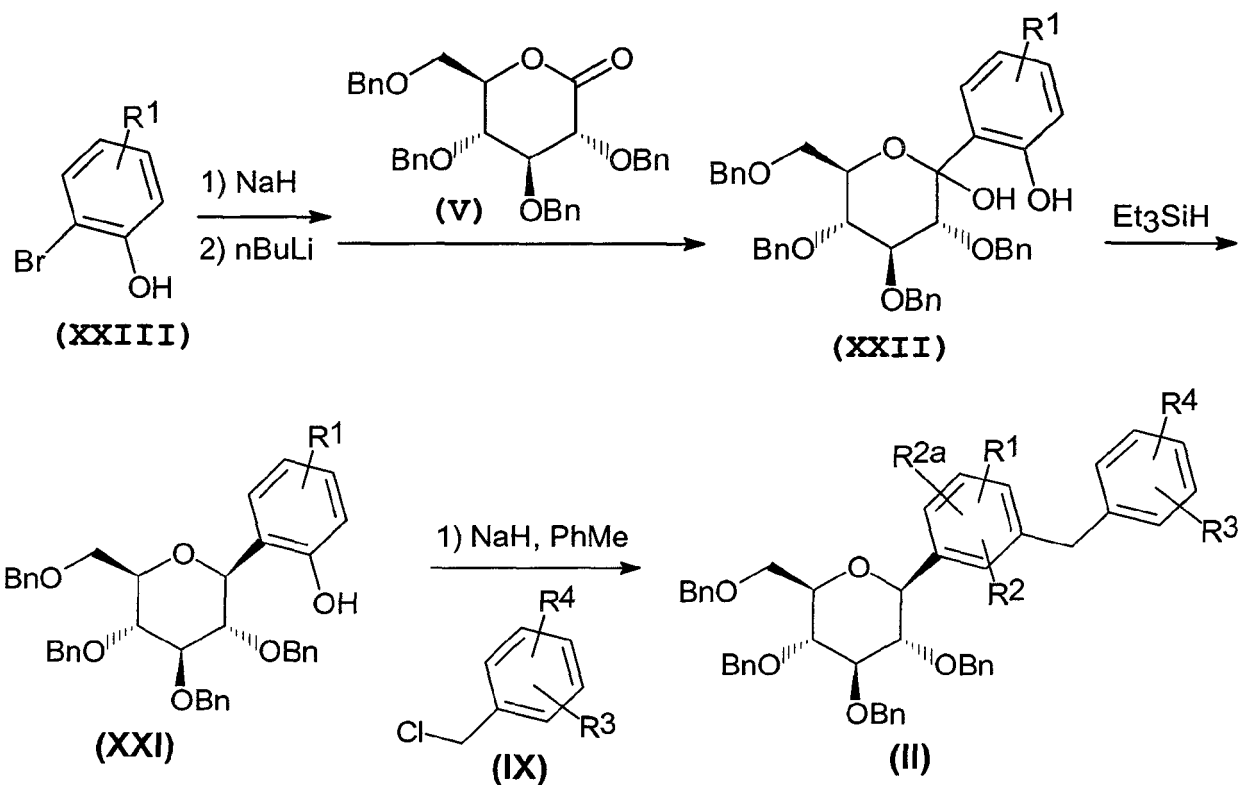
általános képletű vegyületek szilánokkal, például trietil-szilánval vagy triizopropilszilánval oldószerben, például Lewis savat, például bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexet tartalmazó acetonitrilben -30°C hőmérsékleten való reagáltatással lehet szintetizálni.

A (XXII) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletű vegyületek és a



általános képletű vegyületek aktivált fém-származékaival való kapcsolásával szintetizálhatjuk, amely utóbbit a (XXIII) vegyület bázissal, például nátrium-hidriddel, kálium-hidriddel vagy kálium-terc-butiláttal oldószerben, például vízmentes tetrahidrofuranban, alkil-lítium-vegyülettel, például butil-lítiummal vagy terc-butil-lítiummal való reagáltatásával képezzük.

5. reakcióvázlat



Az alábbiakban különböző, a találmány leírásában alkalmazott szakkifejezések meghatározásait soroljuk fel. Ezen szakkifejezések meghatározásait, egyedül vagy nagyobb csoport részeként, alkalmazzuk mindenütt a leírásban (amíg ezeket valamilyen különös okból másként meg nem határozzuk).

A leírásban alkalmazott rövidítések a következők:

Me = metil

Et = etil

THF = tetrahidrofurán

Et_2O = dietil-éter

$EtOAc$ = etil-acetát

DMF = N,N-dimetil-formamid

MeOH = metanol

EtOH = etanol

i-PrOH = izopropil-alkohol

HOAc vagy AcOH = ecetsav

TFA = trifluor-ecetsav

Et₃N = trietil-amin

Ar = argongáz

N₂ = nitrogéngáz

meq = millilekvivalens

TLC = vékonyréteg-kromatográfia

HPLC= nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfia

LC/MS = nagyhatékonyságú folyadék-kromatográfia/tömegspektrometria

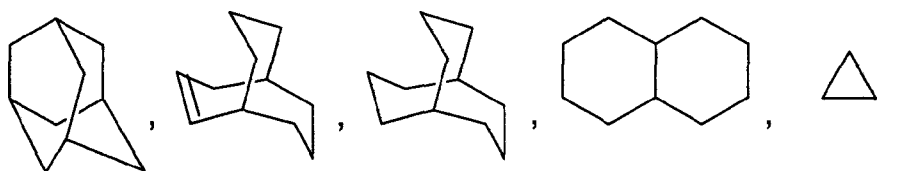
MS vagy Mass Spec = tömegspektroszkópia

NMR = mágneses magrezonancia

Amíg másként meg nem határozzuk, a „kis szénatomszámú alkil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként adott esetben elágazó láncú 1-8 szénatomos szénhidrogén láncot jelent, és az „alkil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként az egyenes láncban 1-20 szénatomot, előnyösen 1-10 szénatomot és előnyösebben 1-8 szénatomot tartalmazó egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportot jelent, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, izobutil-, pentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, 4,4-dimetil-pentil-, oktil-, 2,2,4-trimetil-pentil-, nonil-, decil-, undecil- és dodecilcsoport, valamint ezek különböző elágazó láncú izomerei és hasonló, továbbá olyan csoportokat, amelyek 1-4 szubsztituenst, például halogénatomot, például fluor-, klór- bróm- vagy jódatomot vagy trifluor-metil-csoportot, továbbá alkil-, alkoxi-, aril-, aril-oxi-, aril-(aril)- vagy

diaril-, aril-alkil-, aril-alkil-oxi-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkenil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-alkil-oxi-, adott esetben szubsztituált amino-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, acil-, alkanoil-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, cikloheteroalkil-, aril-heteroaril-, aril-alkoxi-karbonil-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkil-oxi-, aril-oxi-alkil-, aril-oxi-aril-, alkil-amino-, alkanoil-amino-, aril-karbonil-amino-, nitro-, ciano-, merkaptó-, halogénezett alkil-, trihalogénezett alkil- és/vagy alkil-tio-csoportot hordoznak.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „cikloalkil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként telített vagy részben telítetlen (1 vagy 2 telítetlen kötést hordozó) gyűrűs szénhidrogéncsoportot jelent, amely 1-3 gyűrűt tartalmaz, ideértve a monocikloalkil-, bicikloalkil- és a tricikloalkil gyűrűket, amelyek 3-20 gyűrűt formáló szénatomot, előnyösen 3-10 gyűrűt formáló szénatomot tartalmaznak, és amelyek 1 vagy 2 aromás gyűrűvel, amint ezt az aromás gyűrűknél leírtuk, kondenzálódottak lehetnek, ilyen gyűrűk például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklodecyl és a ciklododecyl-, valamint a ciklohexenil- és a



képletű csoportok, amely csoportok bármelyike adott esetben 1-4 szubsztituenst, például halogénatomot, alkil-, alkoxi-, hidroxil-, aril-, aril-oxi-, oxo-, acil-, aril-karbonil-amino-, amino-, nitro-, ciano-, merkaptó- és/vagy alkil-tio-csoportot hordozhat

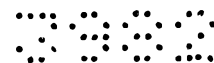


és/vagy az alkilcsoportnál megnevezett szubsztituensek bármelyikét hordozhatják.

A „cikloalkenil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként 3-12 szénatomos, előnyösen 5-10 szénatomos gyűrűs szénhidrogéncsoportot jelent, amely 1 vagy 2 kettős kötést tartalmaz. Cikloalkenilcsoportok például a ciklopentenil-, ciklohexenil-, cikloheptenil-, ciklooktenil-, ciklohexadienil- és a cikloheptadienil-csoportok, amelyek adott esetben a cikloalkilcsoportoknál meghatározottak szerint szubsztituáltak lehetnek.

Az „alkanoil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként karbonilcsoporttal kapcsolódott alkilcsoportra vonatkozik.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „kis szénatomszámú alkenil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként 2-8 szénatomos, adott esetben elágazó láncú szénhidrogén gyököt jelent, és az „alkenil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként az egyenes láncban 2-20 szénatomos, előnyösen 2-12 szénatomos és előnyösebben 2-8 szénatomos, adott esetben elágazó láncú szénhidrogén gyököt jelent, amely az egyenes láncban egytől hatig terjedő számú telítetlen kötést tartalmaz, ilyen csoportok például a vinil-, 2-propenil-, 3-butenil-, 2-butenil-, 4-pentenil-, 3-pentenil-, 2-hexenil-, 3-hexenil-, 2-heptenil-, 3-heptenil-, 4-heptenil-, 3-oktenil-, 3-nonenil-, 4-decenil-, 3-undecenil-, 4-dodecenil-, 4,8,12-tetradekatrienil- és hasonló, amelyek adott esetben 1-4 szubsztituenst, nevezetesen halogénatomot, halogéne-



zett alkil-, alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkinil-, aril-, aril-alkil-, cikloalkil-, amino-, hidroxil-, heteroaril-, cikloheteroalkil-, alkanoil-amino-, nitro-, ciano-, merkaptó-, alkil-tio-csoportot hordozhatnak és/vagy az alkilcsoportnál felsorolt bármelyik szubsztituenst hordozhatják.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „kis szénatomszámú alkinil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként 2-8 szénatomos, adott esetben elágazó láncú szénhidrogén gyököt jelent, és az „alkinil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként az egyenes láncban 2-20 szénatomos, előnyösen 2-12 szénatomos és előnyösekben 2-8 szénatomos, adott esetben elágazó láncú szénhidrogén gyököt jelent, amely az egyenes láncban egy hármas kötést tartalmaz, ilyen csoportok például a 2-propinil-, 3-butinil-, 2-butinil-, 4-pentinil-, 3-pentinil-, 2-hexinil-, 3-hexinil-, 2-heptinil-, 3-heptinil-, 4-heptinil-, 3-oktinil-, 3-noninil-, 4-decinil-, 3-undecinil-, 4-dodecinil- és hasonló, amelyek adott esetben 1-4 szubsztituenst, nevezetesen halogénatomot, halogénezett alkil-, alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkinil-, aril-, aril-alkil-, cikloalkil-, amino-, hidroxil-, heteroaril-, cikloheteroalkil-, alkanoil-amino-, nitro-, ciano-, merkaptó-, alkil-tio-csoportot hordozhatnak és/vagy az alkilcsoportnál felsorolt bármelyik szubsztituenst hordozhatják.

Az „aril-alkil”, „aril-alkenil” és „aril-alkinil” meghatározások egyedül vagy más csoport részeként olyan alkil-, alkenil- és alkinilcsoportokat jelentenek, amelyek arilcsoporttal szubsztituáltak.



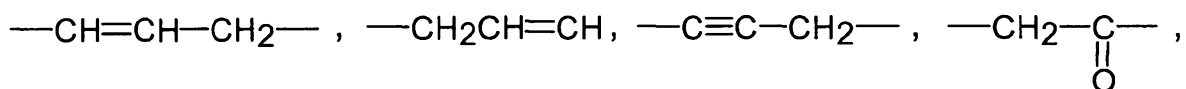
Amennyiben a fentebb meghatározott alkilcsoportok másik csoportok két különböző szénatomjához egyes kötéssel kapcsolódnak, ezeket „alkilén”-csoportoknak nevezzük, és ezek a csoportok adott esetben az „alkil”-csoportokra meghatározottak szerint szubsztituáltak lehetnek.

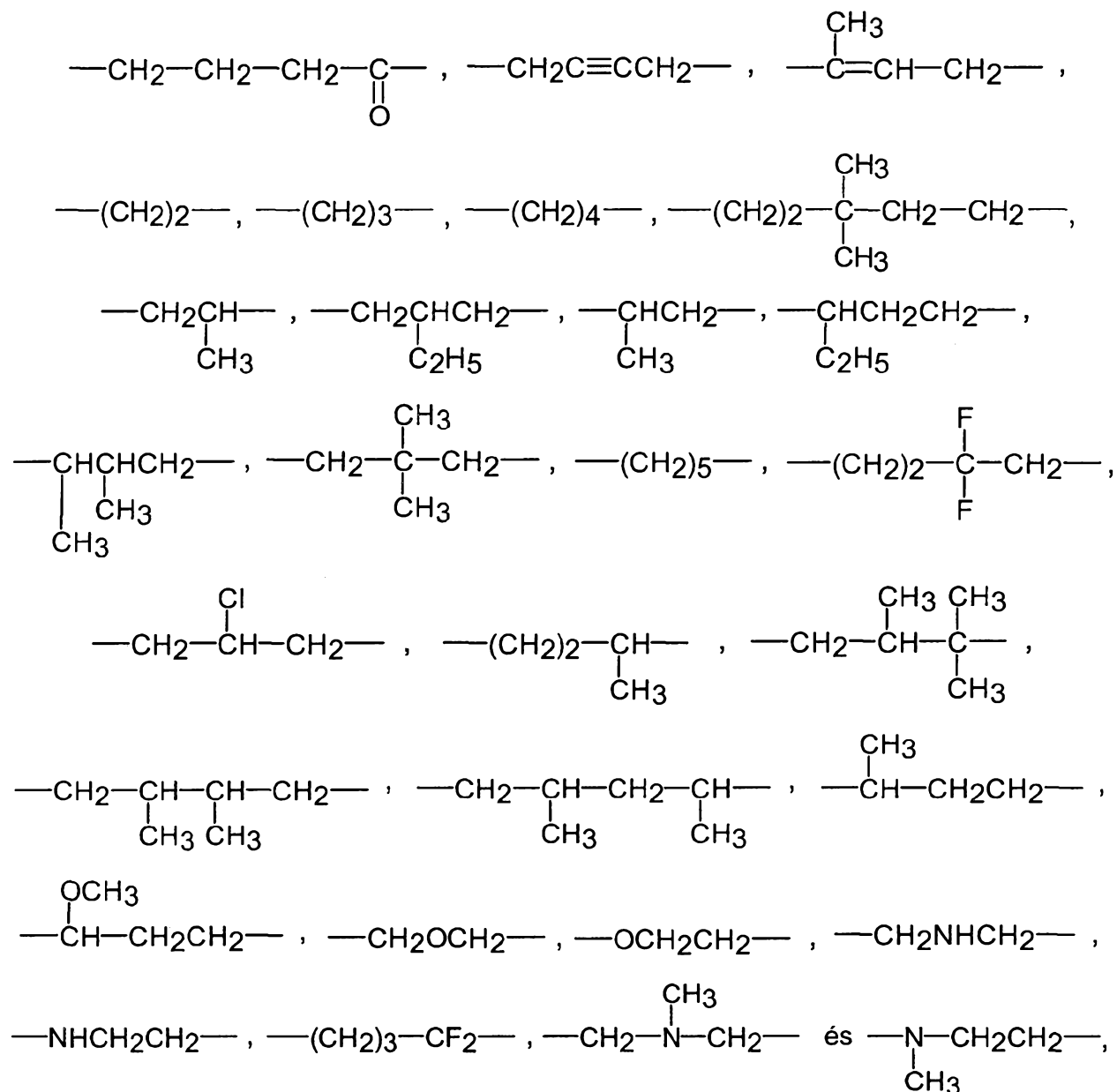
Amennyiben a fentebb meghatározott alkenilcsoportok és a fentebb meghatározott alkinilcsoportok két különböző szénatomhoz egyes kötéssel kapcsolódnak, ezeket „alkenilén”-csoportoknak, illetve „alkinilén”-csoportoknak nevezzük, és ezek a csoportok adott esetben az „alkenil”-csoportokra és az „alkinil”-csoportokra meghatározottak szerint szubsztituáltak lehetnek.

Megfelelő alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoportok a $-(CH_2)_m-$ vagy a $-(CH_2)_p-$ általános képletű csoportok, amelyek alkilén-, alkenilén- vagy alkiniléncsoportokat foglalnak magukban, és amely képletekben

p értéke 1-től 8-ig, előnyösen 1-től 5-ig terjedő egész szám; és m értéke 1-től 5-ig, előnyösen 1-től 3-ig terjedő egész szám; amint ezt itt meghatároztuk, és ezek a csoportok adott esetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenst, alkil- vagy alkenilcsoportot, halogénatomot, ciano-, hidroxil-, alkoxi-, amino-, alkil-tio-, oxo-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, alkil-karbonil-amino- vagy alkil-karbonil-oxi-csoportot hordozhatnak.

A $-(CH_2)_m-$ vagy a $-(CH_2)_p-$ általános képletű csoportok például, a metilén- és az etiléncsoportot is ideértve a



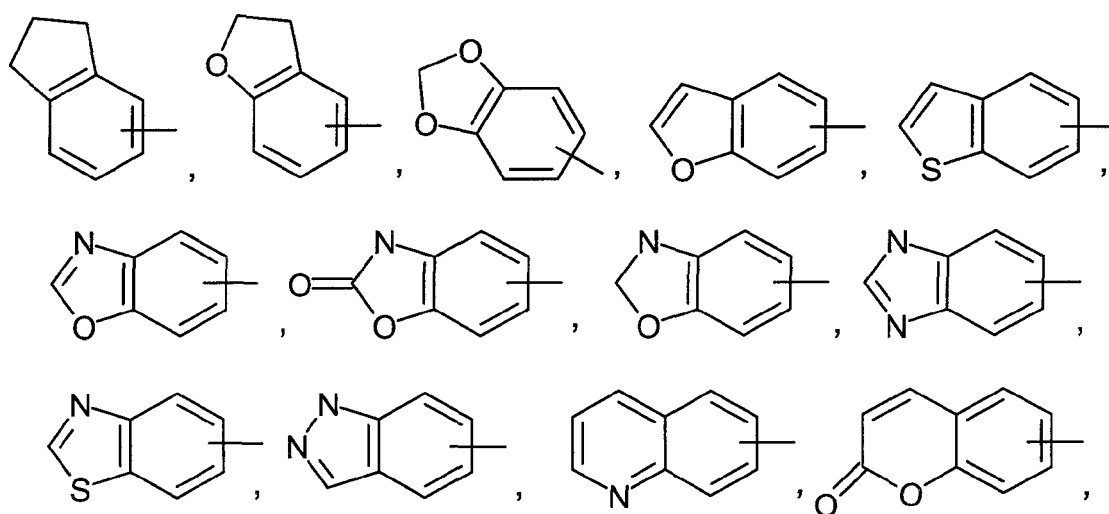


képletű csoportok.

A „halogénatom” vagy „halogén” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként klór-, bróm-, fluor- és jódatomra vonatkozik, közülük előnyös a klór- és a fluoratom.

A „fémion” meghatározás alkálifém-ionokra vonatkozik, ilyenek a nátrium-, kálium- és a lítium-ion, valamint az alkáliföldfém-ionok, például a magnézium- és a kalcium-ionok, valamint a cink- és az alumínium-ionok.

Amíg másként meg nem határozzuk, az „aril” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy egyéb csoport részeként a gyűrűs részben 6-10 szénatomot tartalmazó monociklikus vagy biciklikus aromás csoportot jelent (például fenil- vagy naftilcsoportot, az 1-naftil- és a 2-naftil-csoportokat is ideértve), és adott esetben még egytől háromig terjedő számú kondenzált, karbociklikus vagy heterociklikus (például aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy cikloheteroalkil) gyűrűt is tartalmazhat, például ilyenek a



képletű gyűrűk, és ezek a gyűrűk adott esetben a szubsztituálható szénatomokon 1, 2 vagy 3 csoportot hordozhatnak, amelyeket a hidrogén- vagy halogénatom, halogénezett alkil-, alkoxi-, halogénezett alkoxi-, alkenil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkinil-, cikloalkil-alkil-, cikloheteroalkil-, cikloheteroalkil-alkil-, aril-, heteroaril-, aril-alkil-, aril-oxi-, aril-oxi-alkil-, alkoxi-karbonil-, aril-karbonil-, aril-alkenil-, karbamoil-aril-, aril-tio-, aril-szulfinil-, aril-azo-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-heteroaril-, heteroaril-oxi-, hidroxil-, nitro-, ciano-, amino- vagy szubsztituált aminocsoport, ahol az aminocsoport egy vagy két szubsztituált



tituenst hordoz (amelyek alkil-, aril- vagy bármilyen más, a meghatározásokban említett aril vegyületek lehetnek), továbbá merkapto-, alkil-tio-, aril-tio-, heteroaril-tio-, aril-tio-alkil-, alkoxi-aril-tio-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karbonil-oxi-, aril-karbonil-oxi-, alkil-karbonil-amino-, aril-karbonil-amino-, aril-szulfinil-, aril-szulfinil-alkil-, aril-szulfonil-amino- és aril-szulfonil-karbamoil-csoport és/vagy bármelyik, az alkilcsoportokra megadott szubsztituensek közül választunk ki.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „kis szénatomszámú alkoxi”, „alkoxi”, „aril-oxi” vagy „aralkoxi” meghatározások az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként oxigénatomhoz kapcsolódó, fentebb meghatározott alkil-, aralkil- vagy arilcsoportokat jelentenek.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „szubsztituált amino” meghatározás az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként egy vagy két szubsztituenst hordozó amino-csoportot jelent, amely szubsztituensek azonosak vagy különbözőek lehetnek, például ilyenek az alkil-, aril-, aril-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloheteroalkil-, ciklohetero-alkil-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, halogénezett alkil-, hidroxil-alkil-, alkoxi-alkil- és alkil-tio-csoportok. Továbbá, ezek a csoportok még karbonsavval és/vagy az alkilcsoport szubsztituenseire fentebb megadott bármelyik csoporttal is szubsztituáltak lehetnek. Továbbá, az amino szubsztituensek az a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 1-pirro-



lidinil-, 1-piperidinil-, 1-azepinil-, morfolino-, tiomorfolino-, 1-piperazinil-, 4-alkil-1-piperazinil-, 4-aralkil-1-piperazinil-, 4-(diaril-alkil)-1-piperazinil-, 1-pirrolidinil-, 1-piperidinil- vagy 1-azepinil-csoportot képeznek, amelyek adott esetben alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-csoporttal, halogénatommal, trifluor-metil- vagy hidroxil-csoporttal szubsztituáltak.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „kis szénatomszámú alkil-tio”, „alkil-tio”, „aril-tio” vagy „aralkil-tio” meghatározások az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként kénatomhoz kapcsolódó, fentebb meghatározott, alkil-, aralkil- vagy arilcsoportokat jelentenek.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „kis szénatomszámú alkil-amino”, „alkil-amino”, „aril-amino” vagy „aralkil-amino” meghatározások az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként nitrogénatomhoz kapcsolódó, fentebb meghatározott, alkil-, aralkil- vagy arilcsoportokat jelentenek.

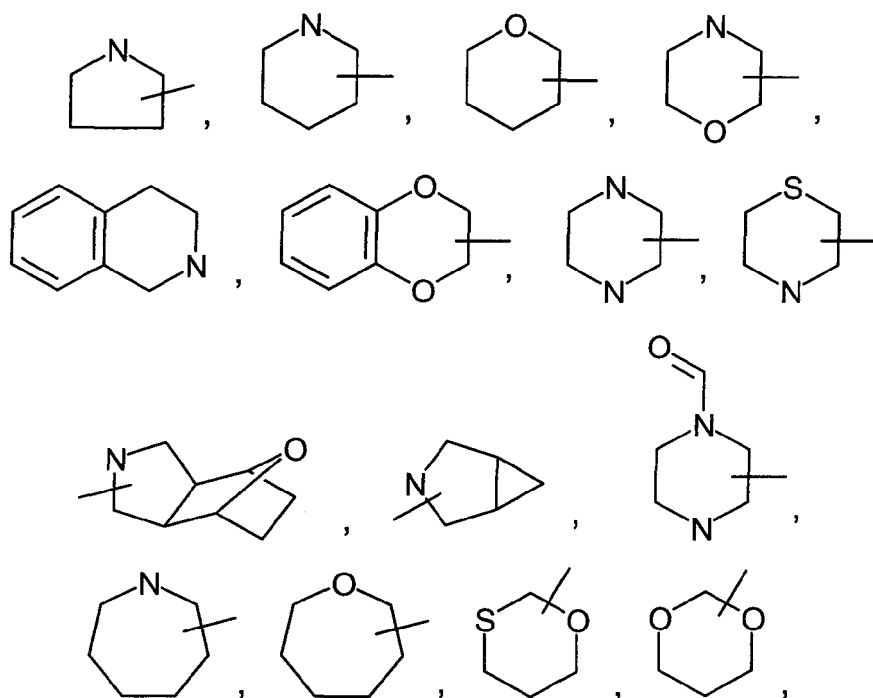
Amíg másként meg nem határozzuk, az „acil” meghatározás az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként karbonilcsoporthoz ($=C=O$) kapcsolódó szerves gyököt jelent. Az acilcsoportok közé tartoznak, például, a karbonilcsoporthoz kapcsolódó bármelyik alkil szubsztituens, például az alkanoil-, alkenoil-, aroil-, aralkanoil-, heteroaroil-, cikloalkanoil-, ciklohetero-alkanoil- és a hasonló csoportok.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „cikloheteroalkil” meghatározás az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként 5-, 6- vagy 7-tagú telített vagy részben telítetlen, 1-2 heteroatomot, például nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot

tartalmazó gyűrűt jelent, amely egy szénatomon vagy egy heteroatomon keresztül, amennyiben lehetséges, előnyösen $-(CH_2)_p-$ összekötő csoporton keresztül kapcsolódik, ahol

p értéke 1, 2 vagy 3;

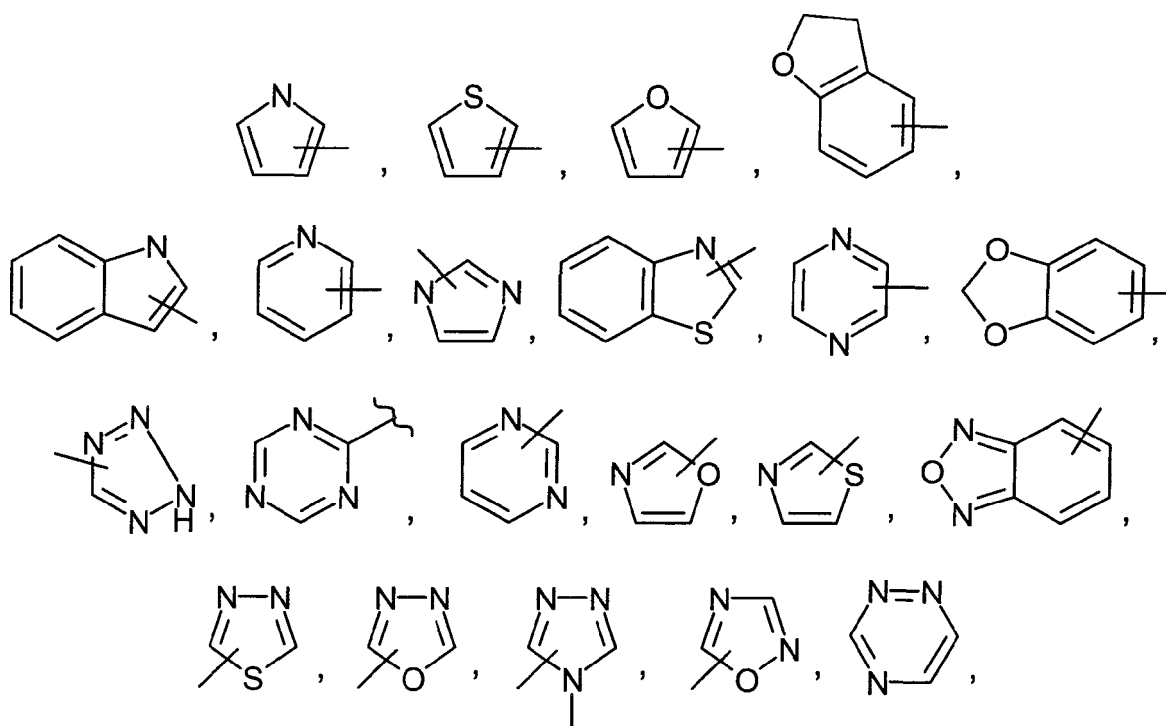
ilyenek például a



képletű és hasonló csoportok. A fenti csoportok 1-től 4-ig terjedő számú alkilcsoporttal, halogénatommal, oxocsoporttal és/vagy az alkil-szubsztituensnél felsorolt csoportokkal szubsztituáltak lehetnek. Továbbá, bármelyik cikloheteroalkil gyűrű cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy cikloheteroalkil gyűrűvel kondenzálódott lehet.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „heteroaril” meghatározás az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként 5-vagy 6-tagú aromás, 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot, például nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó gyűrűt jelent, amely egy aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy cikloheteroalkil

gyűrűvel kondenzálódott lehet (például benzotienil- vagy indolil-csoport), ideértve ezek N-oxidjait is. A heteroaril-csoport adott esetben 1-től 4-ig terjedő számú szubsztituensst, például az alkil szubsztituensnél felsorolt csoportokat hordozhat. Heteroarilcsoportok például a



képletű és a hasonló csoportok.

A „cikloheteroalkil-alkil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy más csoport részeként fentebb meghatározott olyan cikloheteroalkil-csoportra vonatkozik, amely szénatomon vagy heteroatomon keresztül kapcsolódik egy $-(CH_2)_p-$ általános képletű lánchoz.

A „heteroaril-alkil” vagy „heteroaril-alkenil” meghatározás az itteni értelemben egyedül vagy más csoport részeként olyan fentebb meghatározott heteroarilcsoportra vonatkozik, amely szénatomon vagy heteroatomon keresztül egy $-(CH_2)_p-$ általános képletű lánchoz, fentebb meghatározott alkilén- vagy alkenilén-

csoporthoz kapcsolódik.

Az „öt-, hat- vagy héttagú karbociklus vagy heterociklus” meghatározás az itteni értelemben fentebb meghatározott cikloalkil- vagy cikloalkenil-csoportokat vagy fentebb meghatározott heteroarilcsoportokat vagy cikloheteroaril-csoportokat jelent, például ilyenek a tiadiazol, tetrazol, imidazol vagy az oxazol gyűrűk.

A „polihalogénezett alkil” meghatározás az itteni értelemben olyan, fentebb meghatározott alkilcsoportot jelent, amely 2-től 9-ig, előnyösen 2-től 5-ig terjedő számú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, előnyösen fluoratommal szubsztituált, például ilyen a 2,2,2-trifluor-etil-, trifluor-metil- vagy a 2,2,2,3,3-pentafluor-propil-csoport.

A „polihalogénezett alkoxi” meghatározás az itteni értelemben olyan, fentebb meghatározott „alkoxi”- vagy „alkil-oxi”-csoportot jelent, amely 2-től 9-ig, előnyösen 2-től 5-ig terjedő számú halogénatommal, például fluor- vagy klóratommal, előnyösen fluoratommal szubsztituált, például ilyen a 2,2,2-trifluor-etoxi-, trifluor-metoxi- vagy a 2,2,2,3,3-pentafluor-propoxi-csoport.

A találmány szerinti vegyületek valamennyi sztereoizomere, keverék vagy tiszta vagy lényegében tiszta formában a találmány tárgyát képezi. A találmány szerinti vegyületek – az R szubsztituensek bármelyikét is ideértve – bármelyik szénatomja lehet aszimmetriás szénatom. Következésképpen, a találmány szerinti vegyületek enantiomer vagy diasztereomer formákban vagy ezek keveréke formájában létezhetnek. Az előállítási eljárások

kiindulási vegyületként racemátokat, enantiomereket vagy diasztereomereket alkalmazhatnak. Ha diasztereomer vagy enantiomer termékeket állítunk elő, ezeket a szokásos eljárásokkal, például kromatográfiával vagy frakcionált kristályosítással választhatjuk szét komponenseikre.

Kívánt esetben, az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomerével képezett komplexeit egy vagy több másik antidiabetikus szerrel és/vagy egy vagy több másik terápiás szerrel kombinációban alkalmazhatjuk, és ezeket ugyanabban az adagolási formában vagy külön-külön elkészített orális adagolási formában vagy injekcióval lehet beadni.

A másik típusú antidiabetikus szer, amelyet – adott esetben – az (I) általános képletű SLGT2 inhibitorok természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel képezett komplexeivel kombinációban alkalmazhatunk, lehet 1, 2, 3 vagy több antidiabetikus szer vagy magas vércukor-szint elleni szer, ideértve az inzulin szekretagógokat (kiválasztást fokozókat) vagy az inzulin érzékenyítőket vagy olyan antidiabetikus szerek is szóba jöhetnek, amelyek – előnyösen – az SLGT2 gátlástól eltérő hatásmechanizmusúak, és ide tartoznak például a biguanidok, szulfonil-karbamidok, glükózidáz inhibitorok, a PPAR γ agonisták, például a tiazolidin-dionok, az α P2 inhibitorok, PPAR α/γ kettős agonisták, a dipeptidil-peptidáz IV (DP4) inhibitorok és/vagy a meglitinidek, valamint az inzulin, a glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1), a PTP1B inhibitorok, a glikogén foszforiláz inhibitorok és/vagy a glükóz-6-foszfátáz inhibitorok.

A másik típusú terápiás szerek, amelyeket – adott esetben –

az (I) általános képletű SLGT2 inhibitorok természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel képezett komplexeivel kombinációban alkalmazhatunk, például az elhízás-elleni szerek, a vérnyomáscsökkentők, a vérlemezék-elleni (thrombocitaromboló) szerek, érelmeszesedés-elleni szerek és/vagy a lipidszintet csökkentő hatóanyagok.

Az (I) általános képletű SLGT2 inhibitorok természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel képezett komplexeit – adott esetben – a cukorbetegséggel összefüggő komplikációk kezelésére alkalmazott szerekkel is lehet kombinálni. Ide tartoznak a PKC inhibitorok és/vagy az AGE inhibitorok.

Meggyőződésünk, hogy az (I) általános képletű SLGT2 inhibitorok természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel képezett komplexeit 1, 2, 3 vagy több antidiabetikus szerrel kombinációban alkalmazva kapott vércukorszint-csökkenési eredmények nagyobbak, mint ha ezeket a gyógyszereket külön-külön adnánk be és nagyobbak, mint az ezen gyógyszerek által kifejtett kombinált vércukorszint-csökkentő hatások összege.

A másik antidiabetikus szer lehet egy orális vércukorszint-csökkentő, például egy biguanid, például metformin vagy fenformin vagy ezek sói, előnyösen metformin-hidroklorid.

Ha az antidiabetikus szer egy biguanid, az (I) általános képletű vegyületeket a biguanidhoz viszonyítva mintegy 0,01:1-től mintegy 100:1-ig, előnyösen mintegy 0,1:1-től mintegy 5:1-ig terjedő tömegarányban alkalmazzuk.

A másik antidiabetikus szer előnyösen egy szulfonil-karbamidok, például gliburid (ez glibenklamid néven is ismert),

glimepirid (az U.S.P. 4,379,785 számú szabadalmi iratban írják le), glipizid, gliklazid vagy klórpropamid, más ismert szulfonil-karbamidok vagy egyéb vércukorszint-csökkentők is lehetnek, amelyek a β -sejtek ATP-függő csatornájára hatnak, előnyös a gliburid és a glipizid, amelyeket ugyanabban vagy külön orális adagolási formákban lehet beadni.

Az (I) általános képletű vegyületeket a szulfonil-karbamidhoz viszonyítva mintegy 0,01:1-től mintegy 100:1-ig, előnyösen mintegy 0,2:1-től mintegy 10:1-ig terjedő tömegarányban alkalmazzuk.

Az orális antidiabetikus szer egy glükózidáz inhibitor is lehet, például akarbóz (ismerteti az U.S.P. 4,904,769 számú szabadalmi irat) vagy a miglitol (ismerteti az U.S.P. 4,639,436 számú szabadalmi irat), amelyeket ugyanabban vagy külön orális adagolási formákban lehet beadni.

Az (I) általános képletű vegyületeket a glükózidáz inhibitorhoz viszonyítva mintegy 0,01:1-től mintegy 100:1-ig, előnyösen mintegy 0,5:1-től mintegy 50:1-ig terjedő tömegarányban alkalmazzuk.

Az (I) általános képletű SLGT2 inhibitorok természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel képezett komplexeit PPAR γ agonistákkal, például a tiazolidin-dion antidiabetikus szerrel vagy más inzulin érzékenyítőkkal (amelyek II típusú cukorbetegségben szenvedő páciensekben fokozza az inzulin iránti érzékenységet), például ilyen a troglitazon (a Warner-Lambert cég Rezulin® nevű gyógyszere, amelyet az U.S.P. 4,572,912 számú szabadalmi iratban ismertetnek), továbbá a roziglitazon (SKB),



pioglitazon (Takeda), a Mitsubishi cég MCC-555 jelű hatóanyaga (az U.S.P. 5,594,016 számú szabadalmi iratban írják le), a Glaxo-Wellcome cég GL-262570 jelű hatóanyaga, az englitazon (CP-68722, Pfizer) vagy a darglitazon (CP-86325, Pfizer), az izaglitazon (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) vagy az YM-440 (Yamanouchi), előnyösen roziglitazonnal és pioglitazonnal lehet kombinálni.

Az (I) általános képletű vegyületeket a tiazolidin-dionokhoz viszonyítva mintegy 0,01:1-től mintegy 100:1-ig, előnyösen mintegy 0,2:1-től mintegy 10:1-ig terjedő tömegarányban alkalmazzuk.

A szulfonil-karbamidot és a tiazolidin-diont mintegy 150 mg-nál kisebb mennyiségben lehet az (I) általános képletű SLGT2 inhibitorok természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel képezett komplexeivel egyetlen tablettába bevinni.

Az (I) általános képletű SLGT2 inhibitorok természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel képezett komplexeit vércukorszint-csökkentő szerekkel, például inzulinnal vagy glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1)-el, például GLP-1(1-36)-amiddal, GLP-1(7-36)-amiddal, GLP-1(7-37)-amiddal (ezeket az U.S.P. 5,614,492 számú szabadalmi iratban írják le, amelyre itt mint referenciára hivatkozunk), valamint az AC2993 (Amylen) és a LY-315902 (Lilly) hatóanyagokkal kombinációban lehet alkalmazni, amelyet injekcióban, orron át, bőrön keresztül vagy bukkális eszközökkel lehet beadni.

Amennyiben jelen vannak, a metformint, a szulfonil-karbamidokat, például a gliburidot, glimepiridet, glipiridet,

glipizidet, klórpropamidot és a gliklazidot és az akarbóz vagy miglitol glükózidáz inhibitorokat vagy az inzulint (injektálható, tüdőn át, bukkálisan vagy orálisan beadható formában) a fentebb leírt készítményekben lehet alkalmazni olyan mennyiségekben és dozírozásban, amelyek a *Physician's Desk Reference* (PDR) szakkönyvben vannak leírva.

Amennyiben jelen van, a metformint vagy ennek sóját napi mintegy 500 mg-tól mintegy 2000 mg-ig terjedő mennyiségben egyetlen adagban vagy osztott dózisokban naponta 1-4 alkalommal lehet beadni.

Amennyiben jelen van, a tiazolidin-dion antidiabetikus szert napi mintegy 0,1 mg-tól mintegy 2000 mg-ig terjedő mennyiségben egyetlen adagban vagy osztott dózisokban naponta 1-4 alkalommal lehet beadni.

Amennyiben jelen van, az inzulint olyan készítmény formájában, mennyiségben és dozírozásban lehet alkalmazni, amelyek a *Physician's Desk Reference* (PDR) szakkönyvben vannak leírva.

Amennyiben jelen van, a GLP-1 peptidet orális bukkális készítményként, orron át vagy parenterálisan való beadással alkalmazhatjuk, amint ezt az U.S.P 5,346,701 (TheraTec), 5,614,492 és az 5,631,224 számú szabadalmi iratok ismertetik, és amelyekre itt mint referenciára hivatkozunk.

A másik antidiabetikus szer lehet egy PPAR α/γ kettős antagonist is, például az AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), valamint a Murakami et al., „A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation – activated Receptor Alpha (PPAR alpha)

and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47, 1841-1847 (1998) közleményben és az U.S. provisional application No. 60/155,4000 számú szabadalmi iratban ismertetett hatóanyagok (a fenti közlésekre mint referenciára hivatkozunk) az ott feltüntetett dózisokban. Amely vegyületeket ezekben előnyösnek jelölnek meg, azokat az itteni alkalmazásban is előnyösnek tekintjük.

A másik antidiabetikus szer egy $\alpha 2$ inhibitor is lehet, például az USSN 09/391,053 és az USSN No. 60/127,745 számú szabadalmi iratokban ismertetett hatóanyagok az ott feltüntetett dózisokban. Amely vegyületeket ezekben előnyösnek jelölnek meg, azokat az itteni alkalmazásban is előnyösnek tekintjük.

A másik antidiabetikus szer egy DP4 inhibitor is lehet, például a WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (Probiodrugs), WO 99/67278 (Probiodrugs), WO 99/61431 (Probiodrugs), szabadalmi iratokban leírt vegyületek, az NVP-DPP728A [1-{{[2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil]-amino]-acetyl}-2-ciano-(S)-pirrolidin] (Novartis), ezt a Hughes et al., Biochemistry, 38(36), 11597-11603 (1999) közleményben írják le, a TSL-225 (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav) [leírása: Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8, 1537-1540 (1998)], 2-ciano-pirrolididek és 4-ciano-pirrolididek [leírásuk: Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6(22), 1163-1166 és 2745-2748 (1996)], amelyek ajánlott dózisait a fenti hivatkozások tartalmazzák.

A meglitinid, amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak (D) vagy (L) enantiomereivel

készített komplexeivel kombinációban alkalmazhatunk, lehet a repaglinid, nateglinid (Novartis) vagy a KAD1229 (PF/Kissei) jelű hatóanyag, közülük előnyös a repaglinid.

Az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel készített komplexeit a meglitinidhez, PPAR γ agonistához, PPAR α/γ kettős agonistához, az aP2 inhibitorhoz vagy a DP4 inhibitorhoz viszonyítva mintegy 0,01:1-től mintegy 100:1-ig, előnyösen mintegy 0,2:1-től mintegy 10:1-ig terjedő tömegarányban alkalmazzuk.

A vérzsírszint-csökkentő szer vagy lipidszint-csökkentő szer, amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel készített komplexeivel kombinációban lehet alkalmazni, 1, 2, 3 vagy több MTP inhibitor, HMG CoA reduktáz inhibitor, szkvalén szintetáz inhibitor, fibrinsav-származék, ACAT inhibitor, a koleszterin felszívódását gátló szer, ileális Na^+ /epesav kotranszporter inhibitor, az LDL receptorok aktivitását erősítő, epesavakat eltávolító/megkötő és/vagy nikotinsav vagy ennek származéka lehet.

Az itt alkalmazható MTP inhibitorok közé tartoznak a következő szabadalmi iratokban leírt inhibitorok: U.S.P. 5,595,872, U.S.P. 5,739,135, U.S.P. 5,712,279, U.S.P. 5,760,246, U.S.P. 5,827,875, U.S.P. 5,885,983 és U.S.S.N. 09/175,180, jelenleg U.S.P. 5,962,440. Előnyösek a fenti szabadalmi iratokban előnyösnek leírt inhibitorok. Valamennyi fenti szabadalmi iratra mint referenciára hivatkozunk.

A lipidszint-csökkentő szer lehet egy HMG CoA reduktáz inhibitor, ezek közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, a



mevasztatin és rokon vegyületei, ezeket a U.S.P. 3,983,140 számú szabadalmi irat ismerteti; a lovasztatin (mevinolin) és rokon vegyületei, ezeket a U.S.P. 4,231,938 számú szabadalmi irat ismerteti; pravasztatin és rokon vegyületei, ezeket a U.S.P. 4,346,227 számú szabadalmi irat ismerteti; szimvasztatin és rokon vegyületei, ezeket a U.S.P. 4,448,784 és 4,450,171 számú szabadalmi iratok ismertetik. Lipidszint-csökkentő szerek az U.S.S.N. 60/211,594 és 60/211,595 számú szabadalmi iratokban leírt vegyületek is lehetnek. Az egyéb, itt alkalmazható HMG CoA reduktáz inhibitorok közé tartoznak még, azonban ezekre nem korlátozódva, a fluvasztatin ezt a U.S.P. 5,354,772 számú szabadalmi irat ismerteti; a cerivasztatin, ezt a U.S.P. 5,006,530 és 5,177,080 számú szabadalmi iratok ismertetik; atorvasztatin, ezt a U.S.P. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 és 5,686,104 számú szabadalmi iratok ismertetik; atavasztatin [a Nissan/Sankyo cég niszvasztatinja (jele: NK-104)], ezt a U.S.P. 5,011,930 számú szabadalmi irat ismerteti; viszasztatin [Astra/Zeneca (ZD-4522)], ezt a U.S.P. 5,260,440 számú szabadalmi irat ismerteti, valamint a rokon sztatín vegyületek, ezeket a U.S.P. 5,753,675 számú szabadalmi irat ismerteti, továbbá a mevalolakton-származékok pirazol analógjai, ezeket a U.S.P. 4,613,610 számú szabadalmi irat ismerteti; a mevalolakton-származékok indén analógjai, ezeket a WO 86/03488 számú szabadalmi irat ismerteti; a 6-[2-(szubsztituált-pirrol-1-il)-alkil]-pirán-2-onok és származékaik, ezeket a U.S.P. 4,647,576 számú szabadalmi irat ismerteti; a Searle cég SC-45355 jelű vegyülete (3-szubsztituált pentadiénsav-származék-diklór-acetátja); a mevalolakton imidazol analógjai, ezeket a WO 86/07054 számú sza-

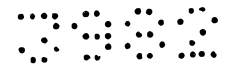


badalmi irat ismerteti; 2-hidroxi-3-karboxi-propánfoszfonsav-származékok, ezeket a 2,596,393 számú francia szabadalmi irat ismerteti, 2,3-diszubsztituált pirrol-, furán- és tiofén-származékok, ezeket az E.P.A. 0221025 számú szabadalmi irat ismerteti; a mevalolakton naftil-analógjai, ezeket a U.S.P. 4,686,237 számú szabadalmi irat ismerteti; oktahidronaftalinok, ilyeneket ismertetnek a U.S.P. 4,499,289 számú szabadalmi iratban; a mevinolin (lovasztatin) oxo-származékai, ezeket az E.P.A. 0,142,146 A2 számú szabadalmi irat ismerteti, valamint kinolin- és piridin-származékok, ezeket a U.S.P. 5,506,219 és 5,691,322 számú szabadalmi iratok ismertetik.

Ezenkívül, az itteni alkalmazásra megfelelő, a HMG CoA reduktázt gátló foszfinsav-vegyületeket ismertetnek a GB 2,205,837 számú szabadalmi iratban.

Az itteni alkalmazásra megfelelő, a szkvalén szintetázt gátló inhibitorok közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, az α -foszfono-szulfonátok, amelyeket az U.S.P. 5,712,396 számú szabadalmi iratban és a Biller et al., J. Med. Chem., 31(10), 1869-1871 (1988) közleményben írnak le, izoprenoid-(foszfinil-metil)-foszfonátokat, valamint egyéb ismert szkvalén szintetáz inhibitorokat is ideértve, például amelyeket az U.S.P. 4,871,721 és 4,924,024 számú szabadalmi iratokban, illetve az S.A. Biller, K. Neuenschwander, M.M. Ponpipom és C.D. Poulter, Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996) közleményben írnak le.

Továbbá, az itteni alkalmazásra megfelelő, a szkvalén szintetázt gátló inhibitorok közé tartoznak a terpenoid-pirofoszfátok, amelyeket a P. Ortiz de Montellano et al., J.



Med. Chem., 20, 243-249 (1977) közleményben írnak le, a farnezil-difoszfát analóg A és a preszkvalén-pirofoszfát (PSQ-PP) analógok, amelyet a Coray és Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976) közleményben írnak le, a foszfinil-foszfónátok, amelyeket R.W. McClard et al., J. Am. Chem. Soc., 109, 5544 (1987) közleményben írnak le és a ciklopropánok, amelyeket T.L. Capson, PhD dissertation (1987), Dept. Med. Chem., Univ. of Utah, Kivonat, Tartalomjegyzék, 16, 17, 40-43, 48-51. oldalak, összefoglalás munkájában ír le.

Az itteni alkalmazásra megfelelő, a lipidszint-csökkentő szerek közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, a fibrinsav-származékok, például a fenofibrát, gemfibrozil, klofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, klinofibrát és hasonló, azután a probukol és a rokon vegyületek, amelyeket az U.S.P. 3,674,836 számú szabadalmi iratban írnak le, közülük előnyös a probukol és a gemfibrozil, továbbá az epesav megkötők/eltávolítók, például a kolesztiramin, kolesztipol és a DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), valamint a lipostabil (Rhone-Poulenc), az Eisai E-5050 (egy N-szubsztituált 2-hidroxi-etil-amin-származék), az imanixil (HOE-402), a tetrahidrolipsztatin (THL), az isztimasztanil-foszforil-kolin (SPC, Roche), az amino-ciklo-dextrin (Tanabe Seiyoku), az Ajinomoto AJ-814 (azulén-származék), a melinamid (Sumitomo), a Sandoz 58-035, az American Cyanamid CL-277,082 és CL-283,546 (diszubsztituált karbamid-származékok), a nikotinsav, acipimox, acifrán, neomycin, p-amino-szalicilsav, aszpirin, poli(diallil-metil-amin)-származékok, amelyeket az U.S.P. 4,759,923 számú szabadalmi iratban ismertetnek, a



kvaterner amin poli(diallil-dimetil-ammónium-klorid) és jonének, amelyeket az U.S.P. 4,027,009 számú szabadalmi iratban írnak le és más ismert szérum koleszterin-szintet csökkentő szerek.

A másik lipidszint-csökkentő szer lehet egy ACAT inhibitor, például amelyeket a *Drugs of the Future*, 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); Nicolosi et al., „The ACAT inhibitor, *Cl-1011* is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters”, *Atherosclerosis*, 137(1), 77-85 (1998); Ghiselli, Giancarlo, „The pharmacological profile of FCE 27677, a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein”, *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1), 16-30 (1998); C. Smith et al., „RP 73163, a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazol ACAT inhibitor”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1), 47-50 (1996); Robert R. Ruffolo, Jr., Manfred Hollinger, „ACAT inhibitors, physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals”, Krause et al. (szerkesztők), *Inflammation: Mediators Pathways*, 1995, 173-98, kiadó: CRC, Boca Raton, Fla.; Sliskovic et al., „ACAT inhibitors: potencial anti-atherosclerotic agents”, *Curr. Med. Chem.*, 1(3), 204-25 (1994); Stout et al., „Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenyl-cyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity, *Chemtracts: Org.*



Chem., 8(6), 359-62 (1995), vagy a TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.).

A lipidszint-csökkentő szer az LD2 receptor aktivitást erősítő anyag is lehet, például ilyenek az MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) és a LY295427 (Eli Lilly).

A lipidszint-csökkentő szer egy koleszterin felszívódást gátló anyag is lehet, például a Schering-Plough cég SCH48461 jelű hatóanyaga, valamint az Atherosclerosis, 115, 45-63 (1995) és J. Med. Chem., 41, 973 (1998) közleményekben leírt vegyületek.

A lipidszint-csökkentő szer egy ileális Na⁺/epesav kotranszporter is lehet, például amelyeket a Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999) közleményben írnak le.

Előnyös lipidszint-csökkentő szerek a pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin, cerivasztatin, atavasztatin és a rozuvasztatin.

A fent említett U.S. szabadalmi iratokra mint referenciára hivatkozunk. Az ajánlott mennyiségeket és dozírozást a *Physician's Desk Reference* szakkönyvben és/vagy a fentebb felsorolt szabadalmi iratokban találjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeit a lipidszint-csökkentő szerhez (ha jelen van) viszonyítva mintegy 500:1-től mintegy 1:500-ig, előnyösen mintegy 100:1-től mintegy 1:100-ig terjedő tömegarányban alkalmazzuk.

A beadott dózist a páciens életkorát, testtömegét és állapotát, valamint a beadás módját, az adagolási formát és előírásokat, valamint az elérni kívánt eredményt figyelembe véve gondo-



san kell meghatározni.

A lipidszint-csökkentő szerek adagolására és gyógyszerformáira vonatkozó adatokat ugyanazok, mint amelyeket a fenti szabaddalmi iratokban meghatároztak.

Az egyéb lipidszint-csökkentő szerek adagolására és gyógyszerformáira vonatkozó adatokat, ahol erre szükség van, a *Physician's Desk Reference* című szakkönyv legújabb kiadásából vehetjük.

Orális beadás céljára megfelelő eredményhez juthatunk, ha az MTP inhibitort mintegy 0,01 mg/testtömeg kg-tól mintegy 500 mg/testtömeg kg-ig és előnyösen mintegy 0,1 mg/testtömeg kg-tól mintegy 100 mg/testtömeg kg-ig terjedő dózisban adjuk be naponta egy-négy alkalommal.

Az előnyös orális adagolási formák, például a tabletták vagy a kapszulák, az MTP inhibitort mintegy 1 mg-tól mintegy 500 mg-ig, előnyösen mintegy 2 mg-tól 400 mg-ig és legelőnyösebben mintegy 5 mg-tól mintegy 250 mg-ig terjedő mennyiségben adjuk be naponta egy-négy alkalommal.

Orális beadás céljára megfelelő eredményhez juthatunk, ha a HMG CoA redukáz inhibitort, például a pravasztatint, lovasztatint, szimvasztatint, atorvasztatint, fluvasztatint vagy cerivasztatint a *Physician's Desk Reference* című szakkönyvben megadott dózisokban, például mintegy 1 mg-tól mintegy 2000 mg-ig és előnyösen mintegy 4 mg-tól mintegy 200 mg-ig terjedő nagyságú dózisokban adjuk be.

A szkvalén szintetáz inhibitort mintegy 10 mg-tól mintegy 2000 mg-ig és előnyösen mintegy 25 mg-tól mintegy 200 mg-ig ter-



jedő nagyságú dózisokban adjuk be.

Az előnyös orális adagolási formák, például a tabletták vagy a kapszulák mintegy 0,1 mg-tól mintegy 100 mg-ig, előnyösen mintegy 5 mg-tól mintegy 80 mg-ig és legelőnyösebben mintegy 10 mg-tól mintegy 40 mg-ig terjedő mennyiségű HMG CoA reduktáz inhibitor tartalmaznak.

Az előnyös orális adagolási formák, például a tabletták vagy a kapszulák mintegy 10 mg-tól mintegy 500 mg-ig, előnyösen mintegy 25 mg-tól mintegy 200 mg-ig terjedő mennyiségű szkvalén szintetáz inhibitor tartalmaznak.

Az egyéb lipidszint-csökkentő szer lehet egy lipoxigenáz inhibitor, a 15-lipoxigenáz (15-LO) inhibitor is ideértve, például ilyenek a benzimidazol-származékok, amelyeket a WO 97/12615 számú szabadalmi iratban írnak le; a 15-LO inhibitorok, amelyeket a WO 97/12613 számú szabadalmi iratban írnak le; izotiazolonok, amelyeket a WO 96/38144 számú szabadalmi iratban írnak le és azok a 15-LO inhibitorok, amelyeket Sendobry et al., „Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties”, Brit. J. Pharmacology, 120, 1199-1206 (1997) és Coenicelli et al., „15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease”, Current Pharmaceutical Design, 5, 11-20 (1999) közleményekben írnak le.

Az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeit és a lipidszint-csökkentő szereket ugyanabban az orális adagolási formában



együtt vagy külön-külön adagolási formákban és ezeket egyszerre beadva alkalmazhatjuk.

A fentebb leírt készítményeket a fentebb leírt adagolási formákban egyetlen adagban vagy osztott adagokban naponta egy-négy alkalommal adhatjuk be. Tanácsos kisebb dózisú kombinációval kezdeni a páciensek kezelését, és fokozatosan célszerű haladni a nagyobb dózisú kombinációk irányába.

Előnyös lipidszint-csökkentő szerek a pravasztatin, szimvasztatin, lovasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin, cerivasztatin, atavasztatin és a rozuvasztatin.

Ha a másik típusú terápiás szer, amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt alkalmazhatunk, 1, 2, 3 vagy több elhízás elleni szer, ez magába foglalhat egy béta 3 adrenerg agonistát, egy lipáz inhibitor, egy szerotonin (és dopamin) visszavétel inhibitor, egy tiroid receptor béta gyógyszert, egy éhségérzet-csökkentő szert, egy NPY antagonistát, egy leptin analógot és/vagy egy MC4 agonistát.

A béta 3 adrenerg agonista, amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak (D) vagy (L) enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt alkalmazhatunk, lehet az AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) vagy a CP331648 (Pfizer) jelű hatóanyag vagy más ismert béta 3 agonista, amelyeket az U.S.P. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 és az 5,488,064 számú szabadalmi iratokban írnak le, és előnyösek az AJ9677, L750355 és CP331648 jelű hatóanyagok.

A lipáz inhibitor, amelyet adott esetben az (I) általános

képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt alkalmazhatunk, lehet az orlisztát vagy az ATL-962 (Alizyme) jelű vegyület, előnyös az orlisztát.

A szerotonin (és dopamin) visszavétel inhibitor, amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak (D) vagy (L) enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt alkalmazhatunk, lehet a szibutramin, topiramát (Johnson & Johnson) vagy az axokin (Regeneron), előnyös a szibutramin és a topiramát.

A tiroid receptor béta vegyület, amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt alkalmazhatunk, lehet egy tiroid receptor ligandum, amelyeket a WO 97/21993 (U. Cal. SF), WO 99/00353 (KaroBio) és a GB 98/284425 (KaroBio) szabadalmi iratok ismertetnek, előnyösek a KaroBio cég szabadalmi irataiban leírt vegyületek.

7 Az étvágycsökkentő szer, amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt alkalmazhatunk, lehet a dexamfetamin, fentermin, fenilpropanolamin vagy a mazindol, előnyös a dexamfetamin.

A fentebb leírt elhízás elleni szereket az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt ugyanazokban az adagolási formákban vagy külön adagolási formákban, a szakterületen általánosan ismert vagy a PDR-ben megadott dózisokban és adagolási

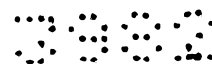
előírások szerint lehet alkalmazni.

A vérlemezkéket gátló (trombocitaromboló) szer(ek), amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt alkalmazhatunk, lehet az abciximab, aszpirin, anagrelid, tirofiban és/vagy a klopido-rel.

A vérnyomáscsökkentő szerek, amelyet adott esetben az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeivel együtt alkalmazhatunk, közé tartoznak az ACE inhibitorok, kalcium antagonisták, alfa-blokkolók, diuretikumok, központi hatású szerek, angiotenzin-II antagonisták, béta-blokkolók és vazopeptidáz inhibitorok.

Az ACE inhibitorok közé tartozik a lizinopril, enalapril, quinapril, benazepril, fozinopril, ramipril, kaptopril, enalaprilát, moexipril, trandolapril és a perindopril; a kalcium antagonisták közé tartozik az amlodipin, diltiazem, nifedipin, verapamil, felodipin, nifedipin, izradipin és a nikardipin; az alfa blokkolók közé tartozik a terazoszin, doxazoszin és a prazoszin; a diuretikumok közé tartozik a hidroklor-tiazin, toraszemid, furoszemid, spironolakton és az indapamid; a központi hatású szerek közé tartozik a klonidin és a guanfacin; az angiotenzin-II antagonisták közé tartozik a losartan, valzartan, irbezartan, kandezartan és a telmizartan; a béta-blokkolók közé tartozik a metoprolol, propranolol, atenolol, karvedilol és a szotalol; és a vazopeptidáz inhibitorok közé tartozik az omaprilát és a gemopatrilát.

A találmány szerinti eljárás megvalósításában olyan gyógy-

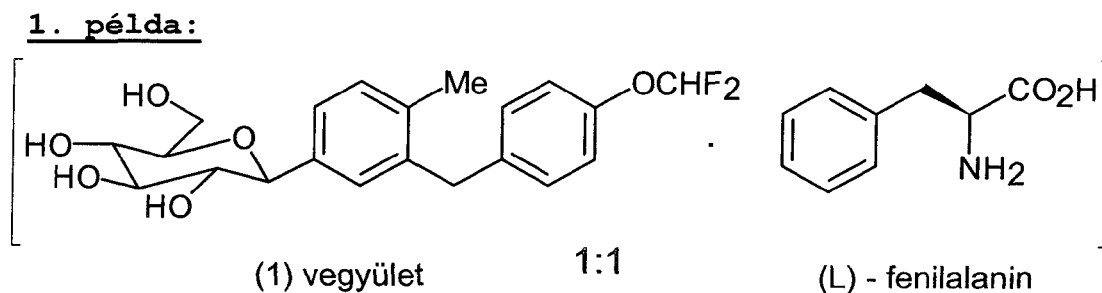


szerkészítményt alkalmazunk, amely az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexeit más antidiabetikus szer és/vagy lipidszint-csökkentő szer vagy más típusú terápiás ágens nélkül vagy más antidiabetikus szerrel és/vagy lipidszint-csökkentő szerrel vagy más típusú terápiás ágenssel kombinációban, és gyógyszerészetileg elfogadható vivő- vagy hígító anyaggal együtt tartalmazza. A gyógyszerkészítményeket a szokásos szilárd vagy folyékony vivő- vagy hígító anyagokkal, és a kívánt beadási módnak megfelelő típusú gyógyszerészeti adalékokkal együtt készítik el. A vegyületeket emlős fajoknak, az embereket, majmokat, kutyaikat és így tovább is ideértve, szájon át például tabletták, kapszulák, granulátumok vagy porok, vagy parenterális módon injekciós készítmények formájában lehet beadni. Felnőttek számára a napi dózis előnyösen 10 mg és 2000 mg közötti mennyiség, amelyet egyetlen adagban vagy több adagra elosztva naponta 1-4 alkalommal lehet beadni.

Tipikus injekciós készítmény aszeptikus előállítására céljából egy ampullába beadunk az (I) általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexből 250 mg-t, ezt steril körülmények között liofilizáljuk, majd lezárjuk. Alkalmazás előtt az ampulla tartalmát 2 ml fiziológiás nátrium-klorid-oldattal összekeverve injekciós készítményt állítunk elő.

A következő kiviteli példák a találmány előnyös megvalósításait mutatják be. Amíg másként nem jelezzük, a hőmérsékleti értékeket Celsius fokokban adjuk meg. A komplexekről por spektrum

és diffrakciós mintázat krisztallográfiai adatokat adunk meg. Az (I) általános képletű vegyületek L-fenilalaninnal alkotott 1:1 és 1.2 arányú komplexeit az 1. és 2. ábrán mutatjuk be. A 3. és 4. ábrák az (I) általános képletű vegyületek L-prolinnal alkotott 1:1 és 1.2 arányú komplexeit szemléltetik. Mindegyik szerkezet frakcionális atom koordinátáit az 1. függelékben soroljuk fel.



A. 5-Bróm-2-metil-benzoésav

Háromnyakú 2 liter térfogatú gömblombikra keverőt, hőmérőt és nyomáskiegyenlítő oldalcsővel ellátott csepegtető tölcser szerelünk, majd beadagolunk 260 g (1,89 mol) 2-metil-benzoésavat, 6,74 g (0,12 mol) vas port és 300 ml metilén-dikloridot. A csepegtető tölcserbe bemérünk 387 g (2,42 mol) brómot, a tölcser felső nyílásába csövet helyezünk, amely a keletkező bróm gőzöket kevert, 1 liter térfogatú 20 % vizes nátrium-hidroxid-oldat fölé vezeti el. A 2-metil-benzoésav szuszpenzióját keverés közben lehűtjük 0°C hőmérsékletre, majd a brómot cseppenként olyan ütemben adagoljuk az elegyhez, hogy az adagolás 2 óra alatt befejeződjön. Az adagolás befejezése után a hűtő elegyet eltávolítjuk, az adagoló tölcser helyére visszafolyató hűtőt, ennek felső végére pedig a keletkező hidrogén-bromid gőzök elvezetése céljából csövet szerelünk. A szuszpenziót keverés

közben éjjelen át 40°C hőmérsékleten melegítjük, amíg a reakció teljesen végbemegy. A HPLC analízis azt mutatja, hogy a kiindulási 2-metil-benzoészav teljesen átalakult, és a kromatogrammon hosszabb retenciós idővel egymáshoz közel két új csúcs jelenik meg. Az 5-bróm-2-metil-benzoészav és a 3-bróm-2-metil-benzoészav aránya ~2:1.

A reakcióelegyet (vörös színű szuszpenzió) 4 literes pohárban lévő 2 liter 10 % vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldathoz öntjük. Az elegyet 2-3 órán keresztül erősen keverjük, amíg az elegy valamennyi színe eltűnik. A szilárd anyagot nagy Büchner tölcséren szűrjük. (Megjegyzés: a vizes szűrletet metiléndikloriddal kétszer extrahálva csak néhány g terméket kapunk). A szilárd anyagot 95 % etanolból 4°C hőmérsékleten átkristályosítjuk, ekkor 143 g 99 % tisztaságú 5-bróm-2-metil-benzoészavat kapunk. A szűrletből az oldószert részben ledesztillálva a kívánt termék második generációját kapjuk meg. (Megjegyzés: a 3-bróm-benzoészav és az 5-bróm-2-metil-benzoészav 1:1 arányú keverék átkristályosítással való tisztítása sikertelen).

B. 5-Bróm-2-metil-4'-metoxi-benzofenon

43 g (200 mmol) az A. részben előállított 5-bróm-2-metil-benzoészavat adunk 200 ml metiléndikloridhoz, (amely 140 ml 2 M metiléndioxidos oxalil-diklorid-oldatot tartalmaz), majd hozzáadunk az elegyhez 0,25 ml N,N-dimetil-formamidot. Amint a heves gázfejlődés megszűnik, a reakcióelegyet 6 órán keresztül erősen keverjük, majd az illó anyagokat forgó bepárlókészülékben ledesztilláljuk. A nyers 5-bróm-2-metil-benzoil-kloridot feloldjuk 150 ml szén-diszulfidban, a kapott oldatot lehűtjük 4°C hőmérsék-

letre, majd 21,6 g (200 mmol) anizolt és részletekben 29,3 g (200 mmol) alumínium(III)-trikloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 óra alatt felmelegítjük 20°C hőmérsékletre, 15 percig keverjük, majd jég és koncentrált vizes sósavoldat keverékéhez öntve a reakciót leállítjuk. A kapott szuszpenzióhoz 500 ml vizet adunk, majd addig keverjük, amíg az összes szilárd anyag oldatba megy. Az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 1 M vizes sósavoldattal, vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat ledesztilláljuk, a kapott sárgásbarna színű szilárd nyersterméket 95 % etanolból átkristályosítjuk. Az 5-bróm-2-metil-4'-metoxi-benzofenon kitermelése 55 g.

C. 5-Bróm-2-metil-4'-metoxi-difenil-metán

55 g (180 mmol) a B. részben előállított 5-bróm-2-metil-4'-metoxi-benzofenon, 52 g (450 mmol) trietilszilán és 49 g (350 mmol) bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplex 350 ml metilén-diklorid/acetonitril(1:4) eleggyel készített oldatát éjjelen át 20°C hőmérsékleten keverjük. Amint a HPLC elemzés azt mutatja, hogy a kiindulási ketonból már csak 5 % nem alakult át, az elegyet felmelegítjük 40°C hőmérsékletre, majd ezen a hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 10 % vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, ezzel a reakciót leállítjuk. A reakcióelegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel kétszer és telített vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat ledesztilláljuk, a ka-

P0600232

pott maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: hexán) tisztítva szintelen olajként kapjuk meg az 5-bróm-2-metil-4'-metoxi-difenil-metánt. Kitermelés: 49 g, az elméleti érték 95 %-a.

D. 5-Bróm-4'-hidroxi-2-metil-difenil-metán

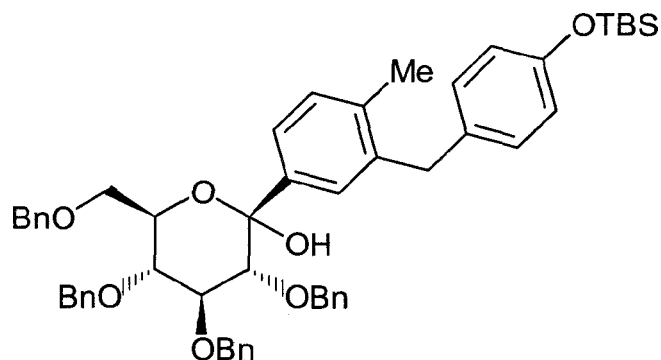
49 g (170 mmol) a C. részben előállított 5-bróm-2-metil-4'-metoxi-difenil-metán 300 ml metilén-dikloriddal készített oldathoz -78°C hőmérsékleten hozzáadunk 200 ml 1 M metilén-dikloridos bór(III)-tribromid-oldatot. 2 óra eltelte után az elegyet engedjük felmelegedni -40°C hőmérsékletre, majd ezen a hőmérsékleten tartjuk 20 órán keresztül, ekkor a HPLC vizsgálat kiindulási vegyületet már nem mutat ki. A reakcióelegyhez vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. A várt 5-bróm-4'-hidroxi-2-metil-difenil-metán szürke színű szilárd anyag, kitermelése 45 g. További tisztítás nélkül visszük tovább a következő reakciólépésbe.

E. 5-Bróm-2-metil-4'-[(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi]-difenil-metán

34 g (123 mmol) a D. részben előállított 5-bróm-4'-hidroxi-2-metil-difenil-metán és 27,6 g (180 mmol) terc-butil-dimetil-szilil-klorid 250 ml metilén-dikloriddal készített elegyét lehűtjük 4°C hőmérsékletre, majd hozzáadunk 37 g (245 mmol) DBU-t. Az elegyet 4°C hőmérsékleten keverjük 6 órán keresztül, majd éjjelen át 5°C hőmérsékleten hűtőszekrényben állni hagyjuk, ekkor a HPLC vizsgálat kiindulási anyagot már nem mutat ki. A reakció-

elegyhez 0°C hőmérsékleten óvatosan telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, ezzel a reakciót leállítjuk. Az elegyhez vizet adunk, majd metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: 3 % etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítva szintelen szirup formájában kapjuk meg az 5-bróm-2-metil-4'-[(*terc*-butil-dimetil-szilil)-oxi]-difenil-metánt. Kitermelés: 785 mg.

F.

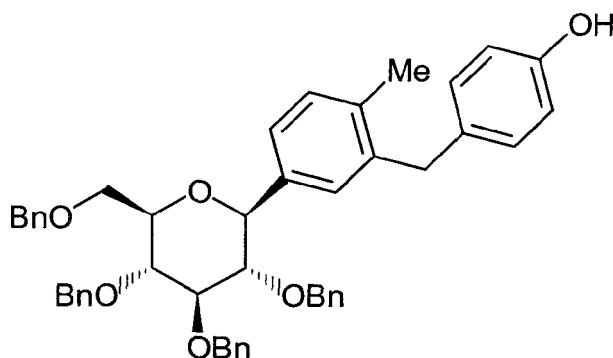


26,6 g (67,7 mmol) az E. részben előállított 5-bróm-2-metil-4'-[(*terc*-butil-dimetil-szilil)-oxi]-difenil-metán 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és -78°C hőmérsékletre lehűtött oldatához argongáz atmoszférában, keverés közben cseppenként hozzáadunk 33 ml (75 mmol) 2,27 M hexános butil-lítium-oldatot. 60 perc eltelte után az aril-lítium-oldatot kanül segítségével hozzáadjuk 40,1 g (74 mmol) 2,3,4,6 tetra-O-benzil-β-D-glükolakton 50 ml tetrahidrofuránnal készített, kevert és -78°C hőmérsékletre lehűtött oldatához. A reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük, majd telített vizes am-



mónium-klorid-oldattal leállítjuk a reakciót. Miután az elegy felmelegedett 20°C hőmérsékletre, vízzel kétszeres térfogatra hígítjuk, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, ekkor 68 g nyers laktolt kapunk sárga színű szirup formájában. Ezt a maradékot 1,3 kg szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: etil-acetát/hexán 1:6) tisztítva 32,5 g kívánt tiszta laktolt és 12 g szennyezett terméket kapunk.

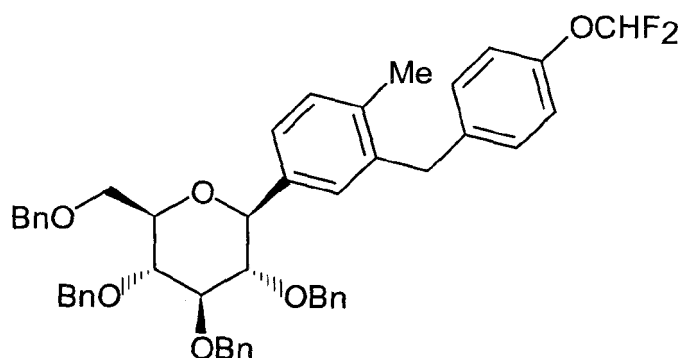
G.



30,4 g (35,8 mmol) az F. részben előállított laktol 100 ml vízmentes acetonitrillel készített oldatához keverés közben és -40°C hőmérsékleten 7,3 g (46 mmol) triizopropil-szilánt, majd részletekben 6,1 g (43 mmol) bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexet adunk hozzá. A kapott sárga színű oldatot (-40°C) - (-30°C) közötti hőmérsékleten keverjük 3 órán keresztül, majd 1,3 g (8 mmol) második adag triizopropil-szilánt és 1 g (7 mmol) bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexet adunk hozzá. A reakcióelegyet -40°C hőmérsékleten további 4 órán keresztül keverjük, ekkor vékonyréteg-kromatográfiával a kiindulási laktolt már nem

lehet kimutatni. Telített vizes kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, a keletkező szuszpenziót 20°C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, ekkor 33,5 g sárga színű szirupot kapunk. Ezt szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: 9 % etil-acetátot tartalmazó hexán) a nem-poláris szennyezésektől megtisztítva, majd az elúciót etil-acetát/hexán (1:3) arányú eleggyel folytatva megkapjuk a kívánt béta-C-aril-glükozidot, amely izolálás után fehér színű szilárd anyag. Kitermelés: 23 g.

H.



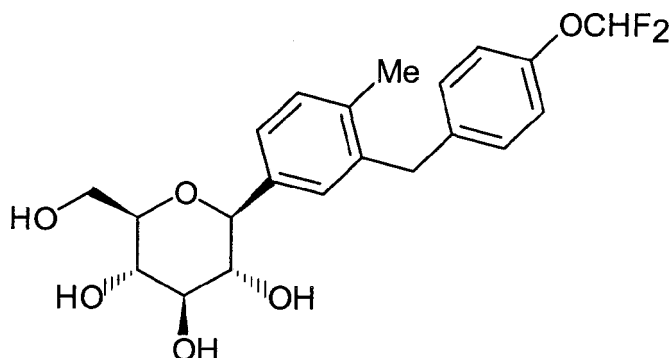
23 g (30 mmol) a G. részben előállított tetrabenzil-fenolos C-glükozid 200 ml izopropil-alkohollal készített oldatát üveg autokláv betétbe téve lehűtjük -60°C hőmérsékletre, majd -40°C hőmérsékleten hozzáadjuk 50 g kálium-hidroxid 75 ml vízzel készített oldatát. Ehhez a -60°C hőmérsékletű elegyhez kanülön keresztül hozzáadunk 150 g folyékony difluor-klór-metánt (Freon 22). A hideg üvegbetétet gyorsan behelyezzük ~-20°C hőmérsékletre lehűtött rozsdamentes acél bombacsőbe, amelyre túlnyomás mérőt,



termoelem szondát, és a hatékony keverés elérésére két, egymás fölé szerelt keverőmotort szerelünk. A bombacsövet lezárjuk, majd az egészet melegítő berendezésbe helyezzük. Elindítjuk a keverést és elkezdjük a melegítést. A nyomást a hőmérséklet függvényében ellenőrizzük. A külső melegítés hőmérséklete lassan +32°C-ra emelkedik, egyidejűleg a nyomás eléri a 344,7 kPa (= 50 p.s.i.) értéket. Ebben a pillanatban megindul a reakció, a belső hőmérséklet 72°C-ra emelkedik, a belső nyomás pedig eléri az 1,3788 Mpa (= 200 p.s.i.) értéket. (Ezt az effektust négy egymást követő kísérletben reprodukáltuk, mindegyik esetben 32°C-on indítottuk a reakciót). A melegítő berendezést eltávolítjuk, majd a keverést még 2 órán keresztül folytatjuk. A bombát lehűtjük -40°C hőmérsékletre, a szelepre csövet helyezünk, amely a gázokat -78°C hőmérsékletre lehűtött lombikba vezeti, majd a szelepet megnyitjuk. Először igen kis mennyiségű, alacsony forráspontú gáz (tetrafluor-etilén?), majd a maradék Freon 22 távozik, amint a bomba hőmérséklete 30°C-ra emelkedik. Jellemzően 20 g Freon 22-t nyerünk vissza, amelyet recirkuláltathatunk. Miután a gázok eltávoztak, a betétet kivesszük, a kívánt termék (izopropil-alkoholban rosszul oldódik) sűrűségét tekintve a vizes réteg (pH ~8 a kicsapódott sókkal együtt) és az izopropil-alkohol között a harmadik fázist képezi. Az izopropil-alkoholos réteget elválasztjuk, majd az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk. A kapott maradékot és az olajos termék réteget egyaránt feloldjuk etil-acetátban. A vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk, az egyesített szerves rétegeket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat ledesztilláljuk. A HPLC vizsgálat sze-

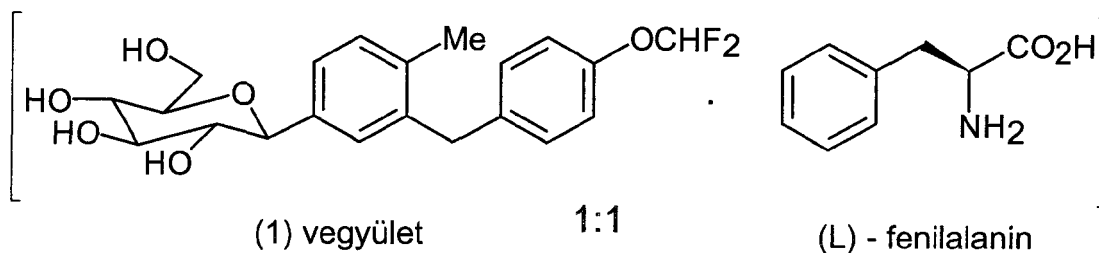
rint a fenol köztitermék 95 %-ban átalakult a kívánt vegyületté. A nyersterméket kromatográfiával (eluens: 1:7 etil-acetát) tisztítva 18 g tetrabenzilezett difluor-metil-étert kapunk.

I.



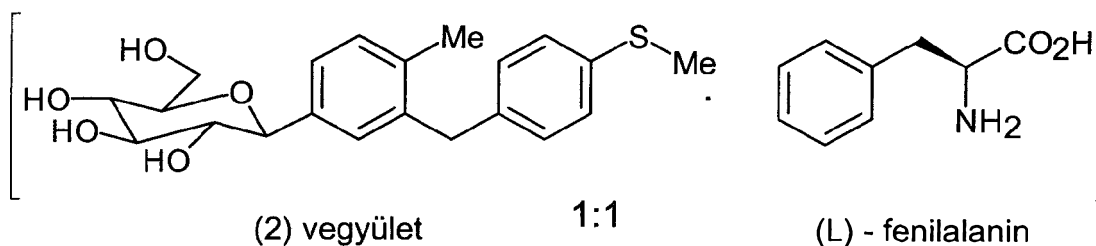
23 g a H. részben előállított tetrabenzilezett difluor-metil-éter 225 ml etil-acetáttal készített oldatához 500 ml gömblombikban keverés közben hozzáadunk 2,3 g 10 % palládium(II)-dihidroxid/C katalizátort, majd a reakcióelegyet 101,325 kPa hidrogéngáz nyomás alatt 24 órán keresztül keverjük. Amint a HPLC vizsgálat szerint a reakció teljesen végbement, a katalizátort celite rétegen át szűrjük, a szűrletből az oldószert forgó bepárlóban ledesztilláljuk, ekkor 12 g fehér színű üvegszerű szilárd anyag marad vissza, amely a HPLC vizsgálat szerint 2-3 % szennyezést tartalmaz. A további tisztítást szilikagélen kromatográfiával (eluens: 5-9 % metanolt tartalmazó metilén-diklorid) végezve 10,7 g (1) képletű vegyületet kapunk.

J.



55 mg (0,13 mmol) az I részben előállított (1) képletű vegyületet 0,3 ml etanollal felmelegítünk 55°C hőmérsékletre, majd a kapott oldatot keverés közben hozzáadjuk 22 mg (0,13 mmol) L-fenilalanin 0,9 ml vízzel készített 50°C hőmérsékletű oldatához. Miután az oldatok alaposan összekeveredtek, a keverést megszüntetjük, majd az oldatot 6 óra alatt lassan engedjük lehűlni 20°C hőmérsékletre (a kristályképződés elősegítésére oltókristályt adunk hozzá). 24 óra eltelte után az apró, fehér színű tűket szűrjük, 25 % etanolt tartalmazó hideg, vizes oldattal háromszor mossuk, majd levegőn szárítjuk.

2. példa:

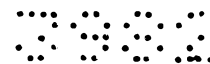


A. 5-Bróm-2-metil-4'-(metil-tio)-benzoesav

90 g (0,42 mol) 5-bróm-2-metil-benzoesav (az 1. példa A részében előállított vegyület) 700 ml metilén-dikloriddal készített szuszpenzióját háromnyakú, keverővel szerelt 2 liter térfogatú gömblombikban jeges fürdőben lehűtjük 4°C hőmérsékletre. Csepegtető tölcserből 10 perc alatt hozzáadunk 272 ml (0,56 mol) 2 M metilén-dikloridos oxalil-diklorid-oldatot, majd utána pipettával 1 ml N,N-dimetil-formamidot. A szuszpenziót 15 percig keverjük, majd a fürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet keverés közben engedjük felmelegedni 20°C hőmérsékletre. Bőséges gázfejlődés indul meg, majd a reakcióelegy 3 órán át végzett keve-

rése alatt fokozatosan homogén lesz. (~35°C-ra való felmelegítés ezt a folyamatot meggyorsítja). A kevés szilárd maradékot zsugorított üvegszűrőn szűrjük, majd a szűrletből az illó anyagokat forgó bepárlóban ledesztilláljuk. A kívánt savklorid sűrűn folyó, arany színű olaj.

A nyers savklorid 600 ml szén-diszulfiddal készített oldatát átvisszük egy háromnyakú, 2 liter térfogatú gömblombikba, amelyre mechanikus keverőt és hőmérőt szerelünk. Hozzáadunk 50 ml (0,42 mol) tioanizolt, majd az oldatot lehűtjük 0°C hőmérsékletre. Keverés közben részletekben hozzáadunk 75 g (0,56 mol) alumínium(III)-trikloridot olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 5°C alatt maradjon. 3 óra eltelte után a fürdőt eltávolítjuk, majd az elegyet éjjelen át keverjük. A reakcióelegyet HPLC-vel vizsgáljuk; ha az átalakulás még nem teljes, úgy további mennyiségű tioanizolt és alumínium(III)-trikloridot adunk hozzá, amíg a kiindulási vegyület teljesen átalakul. A lombik tartalmát hozzáöntjük 1,5 liter jég és 50 ml koncentrált vizes sósavoldat elegyéhez, majd 2 órán keresztül erősen keverjük, amíg valamennyi szilárd anyag oldatba megy. A keletkezett elegyet metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 1 M vizes sósavoldattal, vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló berendezésben ledesztilláljuk, a visszamaradó nyers szilárd anyagot (mennyisége 118 g) 300 ml etanolból oltókristályt alkalmazva átkristályosítjuk. Az 5-bróm-2-metil-4'-(metil-tio)-benzofenon fehér színű szilárd anyag.

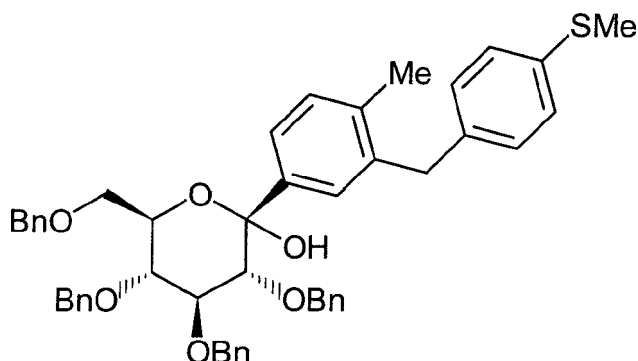


Kitermelés: 94 g, tisztasága (HPLC-vel meghatározva) 97,5 %.

B. 5-Bróm-2-metil-4'-(metil-tio)-difenil-metán

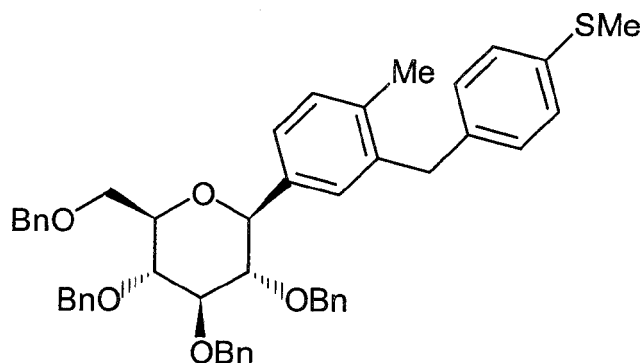
103 ml (0,64 mol) trietilszilán és 94 g (0,29 mol) az A. részben előállított 5-bróm-2-metil-4'-(metil-tio)-benzofenon 2 liter acetonitrillel készített és 0°C hőmérsékletre lehűtött oldathoz keverés közben cseppenként hozzáadunk 82 ml (0,64 mol) bór(III)-trifluorid/dietiléter komplexet. 30 perc eltelte után a hűtő fürdőt eltávolítjuk, majd az oldatot éjjelen át keverjük. A reakció leállítása előtt HPLC-vel ellenőrizzük, hogy az átalakulás teljesen végbement-e; ha nem, akkor további mennyiségű trietilszilánt és bór(III)-trifluorid/dietiléter komplexet adunk hozzá, amíg a kiindulási vegyület teljesen átalakul. A reakciót 10 % vizes nátrium-hidroxid-oldattal leállítjuk, az oldathoz vizet adunk, majd dietil-éterrel kétszer extraháljuk (összesen 1 literrel, két részletben). Az egyesített szerves rétegeket 10-15-ször mossuk vízzel, egyenként 500 ml-rel, amíg az alikvotok ^1H -NMR analízise az Et_3SiX jelét már nem mutatja. Az oldatot telített vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló berendezésben ledesztilláljuk, ekkor az 5-Bróm-2-metil-4'-(metil-tio)-difenil-metán fehér színű szilárd anyagként marad vissza. Kitermelés: 79,5 g. Ebből egy kisebb mennyiséget vízmentes etanolból át lehet kristályosítani, azonban a kristályok elolajosodása a nagyobb méretű kísérletekben állandó problémaként jelentkezik. Miután ezen aril-bromid tisztaságát ^1H -NMR analízissel és HPLC analízissel igazoltuk, toluollal kétszer azeotróp desztillációt végzünk, majd a maradékot közvetlenül visszük be a következő reakciólépésbe.

C.



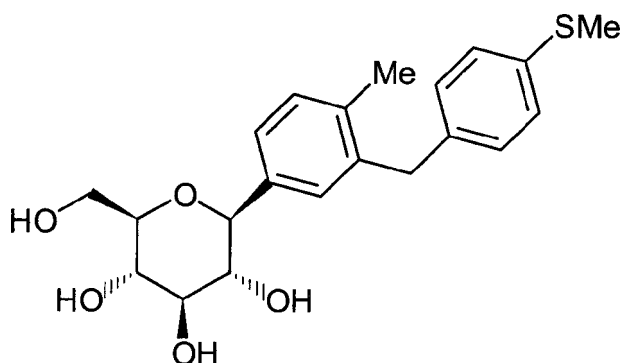
200 mg (0,65 mmol) a B. részben előállított 5-bróm-2-metil-4'-(metil-tio)-difenil-metán 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és -78°C hőmérsékletre lehűtött oldatához argongáz atmoszférában, keverés közben cseppenként hozzáadunk 0,42 ml 1,8 M hexános butil-lítium-oldatot. 2 óra eltelte után az aril-lítium-oldatot kanül segítségével keverés közben hozzáadjuk 0,88 g (1,6 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-benzil- β -D-glükolakton 5 ml tetrahidrofuránnal készített és -78°C hőmérsékletre lehűtött oldatához. A reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal leállítjuk a reakciót. Miután az elegy felmelegedett 20°C hőmérsékletre, vízzel kétszeres térfogatra hígítjuk, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, ekkor 550 mg kívánt laktolt kapunk fehér színű szirup formájában. Ezt további tisztítás nélkül visszük be a következő reakciólépésbe.

D.



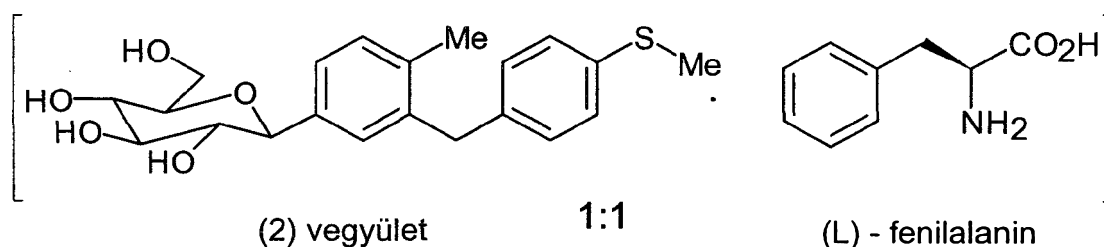
550 mg (0,72 mmol) a C. részben előállított laktol 6 ml acetonitrillel készített oldatához keverés közben és -40°C hőmérsékleten 0,22 ml (1,0 mmol) triizopropil-szilánt, majd 0,11 ml (0,8 mmol) bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexet adunk. A kapott sárga színű oldatot (-40°C) $-(-30^{\circ}\text{C})$ közötti hőmérsékleten keverjük 1,5 órán keresztül, és ha a vékonyréteg-kromatogrammon a kiindulási laktolt már nem lehet kimutatni, telített vizes kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá. A keletkező szuszpenziót 20°C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: 9 % etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítva megkapjuk a kívánt béta-C-aril-glükozidot.

E.

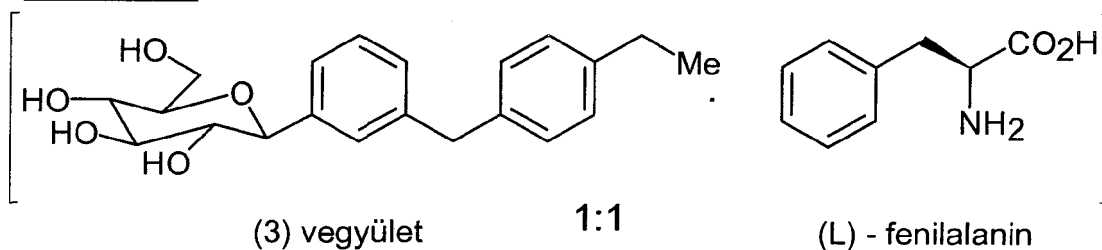


70 mg (0,1 mmol) a D. részben előállított tetra-O-benzil-C-glükózid 0,24 ml (2 mmol) bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexet tartalmazó, 1,5 ml térfogatú etántiollal (etil-merkaptánnal) készített oldatát 20°C hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. 1 óra eltelte után további 0,12 ml bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexet adunk hozzá. A reakcióelegyhez lassan hozzáadunk 0,4 ml piridint, ezzel a reakciót leállítjuk, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatot is hozzáadunk. Az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, majd a maradékot C₁₈ fordított fázisú oszlopot alkalmazva HPLC-vel tisztítjuk. A (2) képletű vegyületet liofilizálás után fehér színű liofilizátumként kapjuk meg. Kitermelés: 20 mg.

F.



55 mg (0,13 mmol) (2) képletű vegyületet 0,3 ml etanollal felmelegítünk 55°C hőmérsékletre, majd a kapott oldatot hozzáadjuk 22 mg (0,13 mmol) L-fenilalanin 0,9 ml vízzel készített kevert 50°C hőmérsékletű oldatához. Miután az oldatok alaposan összekeveredtek, a keverést megszüntetjük, majd az oldatot 6 óra alatt lassan engedjük lehűlni 20°C hőmérsékletre (a kristályképződés elősegítésére oltókristályt adunk hozzá). 24 óra eltelte után az apró, fehér színű tüket szűrjük, 25 % etanolt tartalmazó hideg, vizes oldattal háromszor mossuk, majd levegőn szárítjuk.

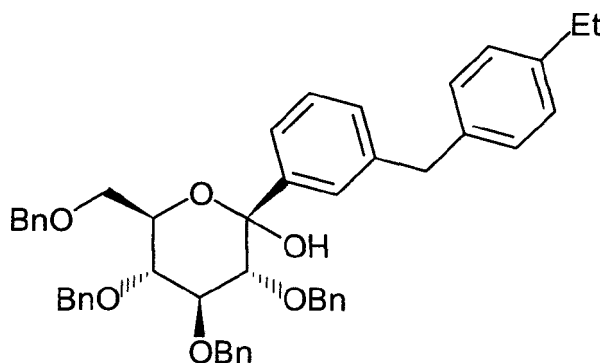
3. példa:**A. 3-Bróm-4'-etil-benzhidrol**

4,4 g (0,178 mol) szárított magnézium forgácsot argongáz atmoszférában keverünk éjjelen át, majd 100 ml vízmentes dietil-étert, ezt követően pedig 1 óra alatt 22 g (0,119 mol) 4-bróm-etil-benzol 20 ml dietil-éterrel készített oldatát adjuk hozzá. (Ha a reakció nem indul be, 0,5 ml 1,2-dibróm-etánt adunk hozzá). Az elegyet éjjelen át keverjük, majd 11 g (0,06 mol) 3-bróm-benzaldehyd 20 ml dietil-éterrel készített oldatát adjuk lassan hozzá. A kapott világos oldatot 4-6 órán keresztül HPLC-vel vizsgáljuk, hogy a reakció teljes végbemenetelét felismerhessük. A reakciót telített vizes ammónium-klorid-oldattal leállítjuk, majd az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: 5 % etil-acetátot tartalmazó hexán) a nem-poláris szennyezésektől megtisztítva, azután az elúciót 7-9 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal folytatva világossárga színű olajként kapjuk meg a 3-bróm-4'-etil-benzhidrolt. Kitermelés: 12,4 g, az elméleti érték 71 %-a.

B. 3-Bróm-4'-etil-difenil-metán

12,4 g (0,0426 mol) az A. részben előállított 3-bróm-4'-etil-benzhidrol 120 ml acetonitrillel készített oldatát lehűtjük -30°C hőmérsékletre, majd keverés közben 6,04 g (0,0426 mol) bór(III)-trifluorid/dietiléter komplexet, ezt követően pedig 9,9 g (0,119 mol) trietil-szilánt adunk hozzá. A sötét színű reakcióelegyet -30°C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd lassan engedjük felmelegedni -5°C hőmérsékletre. Amint a vékonyréteg-kromatogramm azt mutatja, hogy a reakció teljesen végbement, telített vizes kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá. Hozzáadunk még 100 ml vizet, majd dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, ekkor világossárga színű szirup formájában megkapjuk a 3-bróm-4'-etil-difenil-metánt, amelyet további tisztítás nélkül viszünk be a következő reakciólépésbe. Kitermelés: 11,17 g, az elméleti érték 95 %-a.

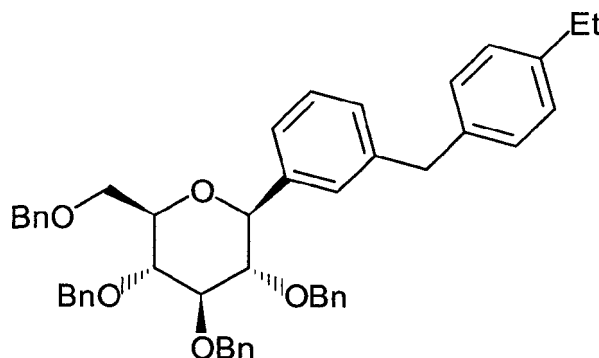
C.



10,9 g (0,04 mol) a B. részben előállított 3-bróm-4'-etil-difenil-metán 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített és -78°C hőmérsékletre lehűtött oldatához argongáz atmoszférában,

keverés közben cseppenként hozzáadunk 25,7 ml 1,7 M hexános *tert*-butil-lítium-oldatot 20 perc alatt. 1 óra eltelte után 15 perc alatt hozzáadjuk 23,5 g (0,0437 mol) 2,3,4,6-tetra-O-benzil- β -D-glükolakton 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldattal leállítjuk a reakciót. Miután az elegy felmelegedett 20°C hőmérsékletre, vízzel kétszeres térfogatra hígítjuk, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, ekkor 29,2 g kívánt, cím szerinti laktolt kapunk szintelen szirup formájában. Ezt további tisztítás nélkül visszük be a következő reakciólépésbe.

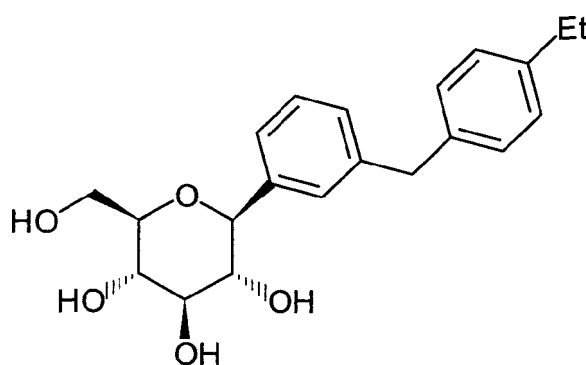
D.



29,1 g (0,04 mol) a C. részben előállított laktol 100 ml vízmentes acetonitrillel készített oldatához keverés közben és -30°C hőmérsékleten 5,62 g (0,04 mol) bór(III)-trifluorid/dietil-éter komplexet, majd 9,21 g (0,08 mol) trietilszilánt adunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük, ekkor a vékonyréteg-kromatogrammon a kiindulási laktolt már nem lehet kimutatni.

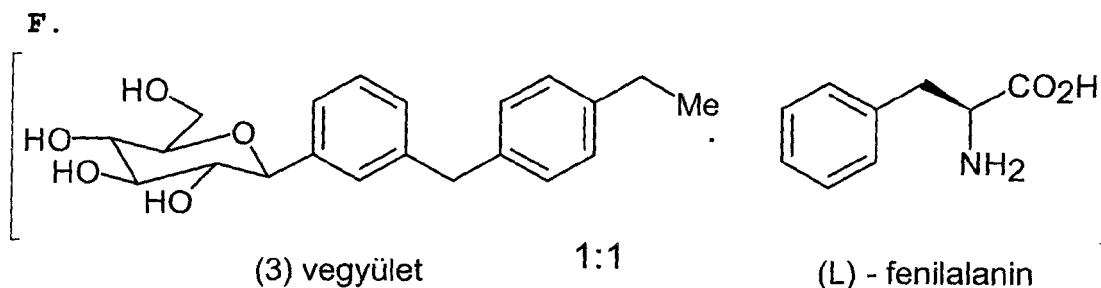
Telített vizes kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, a keletkező szuszpenziót 20°C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd vizet adunk hozzá, és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az illó anyagokat forgó bepárló készülékben ledesztilláljuk, ekkor 28,3 g világossárga színű szirupot kapunk. Ezt szilikagélen végzett kromatográfiával (eluens: 5 % etil-acetátot tartalmazó hexán) a nem-poláris szennyezésektől megtisztítva, majd az elúciót lassan folytatva megkapjuk először a kívánt béta anomert, majd az alfa anomert. A béta anomerben dús frakciót tovább tisztíthatjuk hexánnal végzett triturálással vagy etanolból való átkristályosítással. A kívánt béta-tetra-O-benzil-C-glükózid kitermelése 6 g. (Megjegyzés: ha trietilszilán a redukáló szer, a kapott keverék összetétele 5:1 alfa/béta anomer, míg triizopropilszilán esetében a keverék összetétele 30:1 alfa/béta anomer).

E.

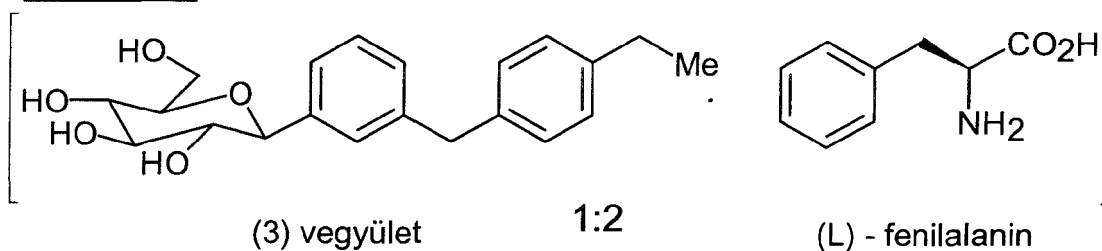


2,4 g (3,35 mmol) a D. részben előállított tetra-O-benzil-C-glükózid 100 ml etil-acetáttal készített oldatát, amely 0,35 g 10 % palládium(II)-dihidroxid/C katalizátort tartalmaz, 101,325 kPa (=1 atm) hidrogéngáz nyomás alatt éjjelen át keverjük. Amint

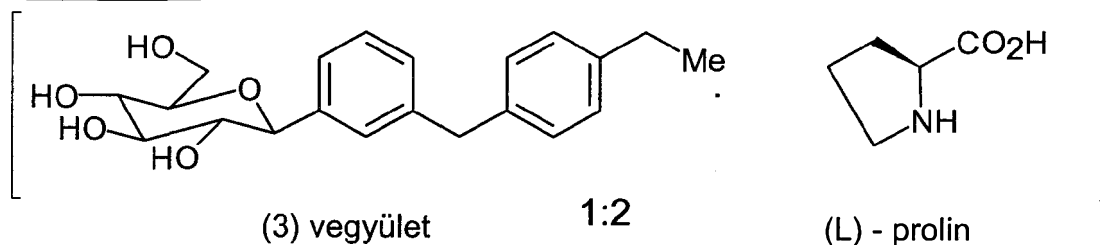
a HPLC vizsgálat szerint a reakció teljesen végbement, a katalizátort szűrjük, a szűrletből az oldószert forgó bepárlóban ledesztilláljuk, ekkor fehér színű, üvegszerű szilárd anyag marad vissza, ez a kívánt béta-C-glükozid [(3) képletű vegyület]. Kitermelés: 1,1 g, az elméleti érték 92 %-a.



5 g (0,13 mmol) az E. részben előállított (3) képletű vegyületet 7 ml etanollal felmelegítünk 60°C hőmérsékletre, majd a kapott oldatot gyorsan hozzáadjuk 2,23 g (0,13 mmol) L-fenilalanin 89,2 ml vízzel készített, kevert, 80°C hőmérsékletű oldatához. Miután az oldatok alaposan összekeveredtek, a keverést addig folytatjuk, amíg tiszta oldatot kapunk. A kevert oldatot ~60°C hőmérsékletre ~10 perc alatt visszahűtjük, ekkor tejszerű fehér színű szuszpenzió kezd képződni. A hőmérsékletet lassan, 2°C lépésekben csökkentjük, és a kristályképződés elősegítésére oltókristályt adunk hozzá. A kristályok képződése normális esetben 50°C hőmérsékleten kezdődik el. A szuszpenziót lehűtjük 40°C hőmérsékletre, majd ezen a hőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük. Ezután a hőmérsékletet 2 óra alatt 22°C-ra csökkentjük, és a szuszpenziót ezen a hőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. Végül a hőmérsékletet 18°C-ra csökkentjük, és a szuszpenziót ezen a hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az apró, fehér színű tútet szűrjük, 2 x 12,5 ml jeges vízzel és 2 x 12,5 ml terc-butil-metil-éterrel mossuk, majd 40°C hőmérsékleten szárítjuk.

4. példa:

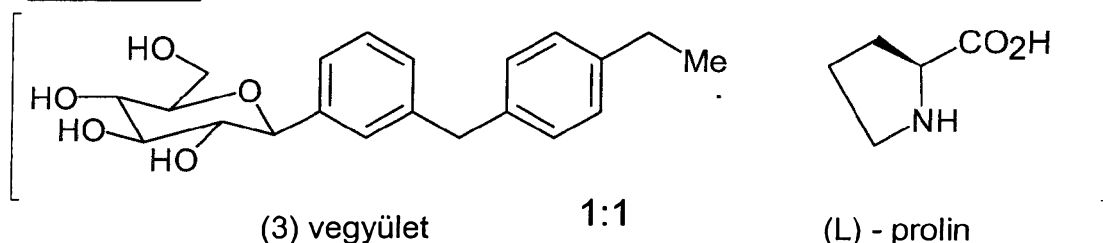
5 g (0,13 mmol) (3) képletű vegyületet feloldunk 30 ml etanolban, hozzáadunk 32 ml vizet és 4,2 g (0,13 mmol) L-fenilalanint. A szuszpenziót keverés közben addig melegítjük 80°C hőmérsékleten, amíg tiszta oldat keletkezik. Az oldatot lassan, ~2 óra alatt lehűtjük ~20°C hőmérsékletre. A kristályosodás ~40-45°C hőmérsékleten kezdődik el. Az elegyet 20°C hőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük, az apró, fehér színű tús kristályokat szűrjük, a szűrőn 20 ml jeges vízzel és 20 ml *terc*-butil-metil-éterrel mossuk, majd 40°C hőmérsékleten szárítjuk.

5. példa:

1,06 g (3 mmol) (3) képletű vegyület 2 ml etanollal készített 25°C hőmérsékletű oldatához hozzáadjuk 0,69 g (6 mmol) L-prolin 2,2 ml víz/etanol 1:10 arányú eleggyel készített, 25°C hőmérsékletű oldatát. A prolin-oldatot tartalmazó lombikot 0,5 ml etanollal kiöblítjük, majd ezt az oldatot hozzáadjuk a reakcióoldathoz, ekkor azonnal paszta keletkezik. Ezt a pasztát zsugorított üvegszűrőre visszük, a lehetséges legtöbb oldószert kipréseljük belőle, majd 3 x 1 ml etanollal mossuk. Csökkentett

nyomáson 15 órán keresztül szárítva 1,68 g cím szerinti komplexet kapunk.

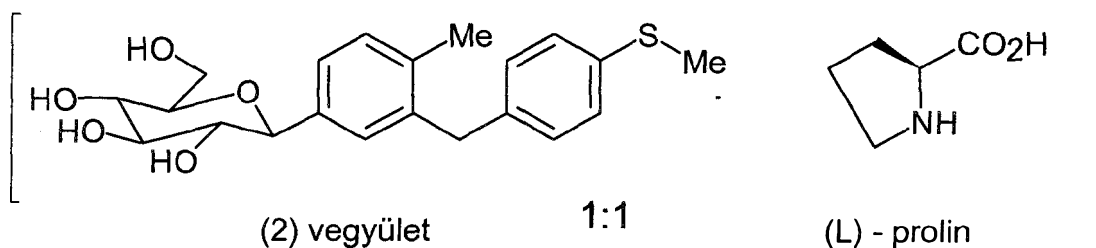
6. példa:



A prolin/glükózid (1:1) komplex oltókristályok előállítása céljából 300 mg az 5. példában előállított prolin/glükózid (2:1) komplexet 1 ml metanollal 20°C hőmérsékleten keverünk 72 órán keresztül. A kristály-szuszpenziót centrifugálással szűrjük.

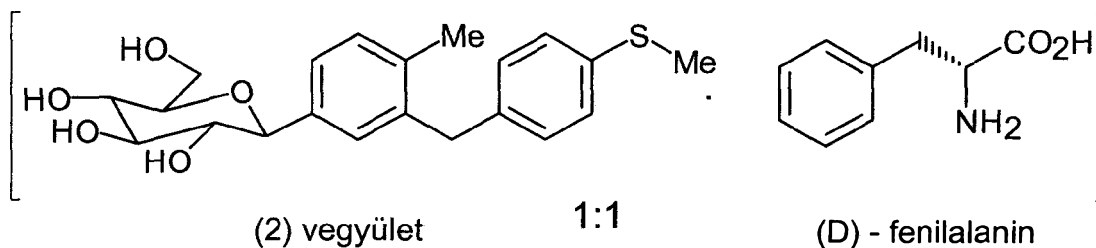
Olvadáspont: 162-163°C.

312 mg (0,87 mmol) (3) képletű vegyület és 100 mg (0,87 mmol) L-prolin keverékét 1,55 ml víz/etanol (1:30) arányú eleggyel 60 °C hőmérsékleten melegítjük néhány percig, amíg homogén oldat keletkezik. Az oldatot lehűtjük 50°C hőmérsékletre, majd ~1 mg (1:1) oltókristályt adunk hozzá. Az oldat 1 óra alatt 50°C hőmérsékleten fehér színű sűrű kristálypéppé alakul át. Az elegyet 1 óra alatt lassan lehűtjük 40°C hőmérsékletre, majd keverés közben 30 perc alatt 2,5 ml heptánt adunk hozzá. A kristály-szuszpenzió hőmérsékletét 1 óra alatt 20°C-ra csökkentjük, a finom tús terméket szűrjük, majd szárítjuk. A cím szerinti komplex kitermelése az elméleti érték 83 %-a.

**7. példa:**

500 mg (1,13 mmol) (2) képletű vegyületet 3 ml izopropil-alkohollal 35°C hőmérsékletre melegítünk fel, ekkor oldatot kapunk. Ehhez az oldathoz hozzáadjuk 147 mg (1,13 mmol) L-prolin 7 ml vízmentes etanollal készített 60°C hőmérsékletű oldatát. A kapott elegyet 60°C hőmérsékleten keverjük, amíg homogén oldat keletkezik. Ekkor a keverést leállítjuk, majd az oldatot 6 óra alatt engedjük lehűlni 20°C hőmérsékletre. 24 órával később az apró, fehér színű tús kristályokat szűrjük, a szűrőn hideg etanol/izopropil-alkohol (2:1) arányú eleggyel háromszor mossuk, majd levegőn szárítjuk.

Olvadáspont: 195°C.

8. példa:

200 mg (2) (0,47 mmol) képletű vegyület és 84,6 mg (0,47 mmol) D-fenilalanin 2,7 ml vízzel és 1,3 ml 95 % etanollal készített elegyét 80°C hőmérsékleten addig keverjük, amíg homogén oldat keletkezik. Az oldatot szűrjük, majd 6 óra alatt engedjük lehűlni 20°C hőmérsékletre. (A kristályképződés elősegítéséhez oltókristályokat lehet hozzáadni). 24 óra eltelte után az apró,

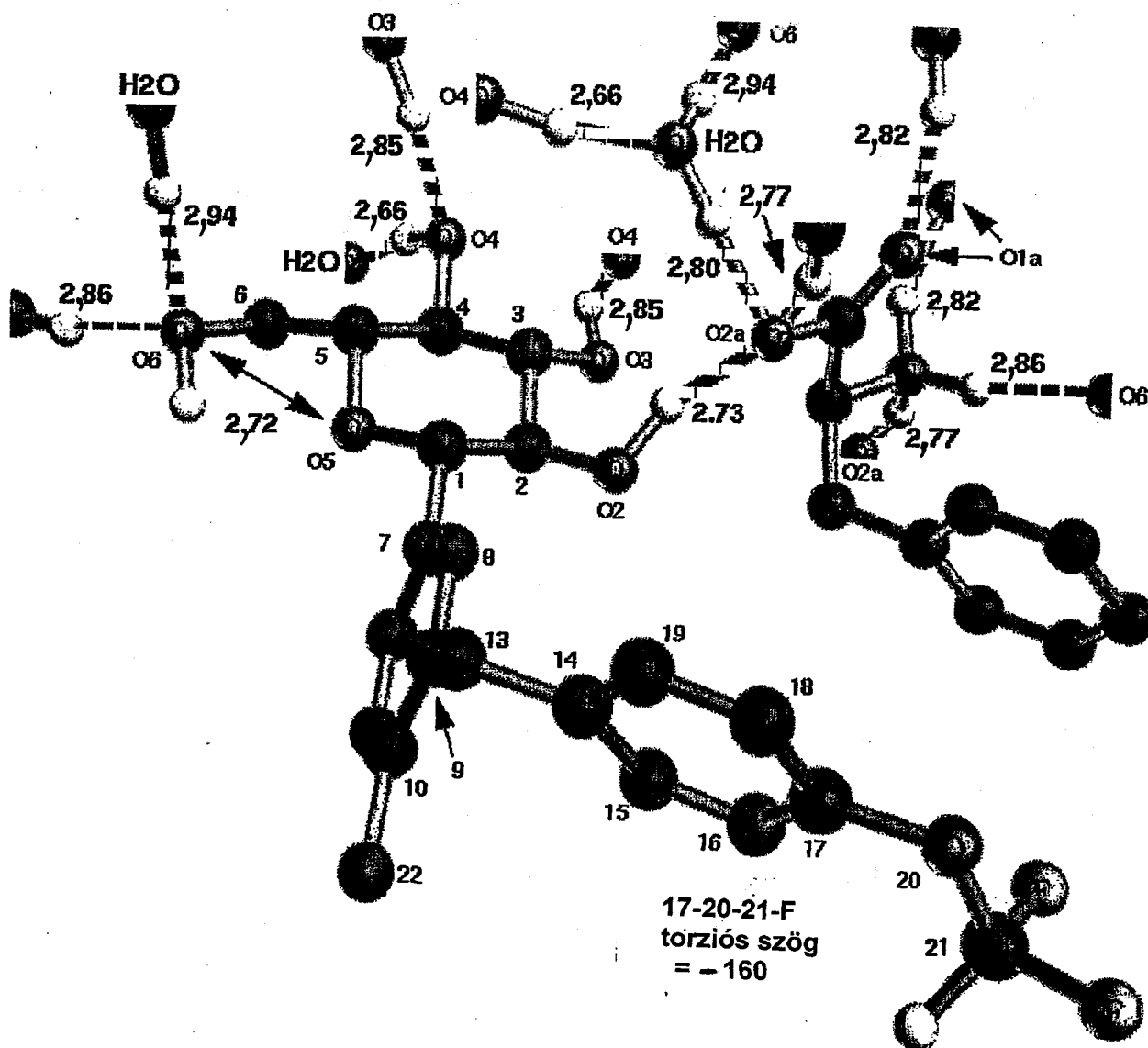


fehér színű tús kristályokat szűrjük, hideg 25 % etanol/víz eleggyel háromszor mossuk, majd levegőn szárítjuk. Kitermelés: 220 mg kívánt komplex.

Olvadáspont: 188°C.

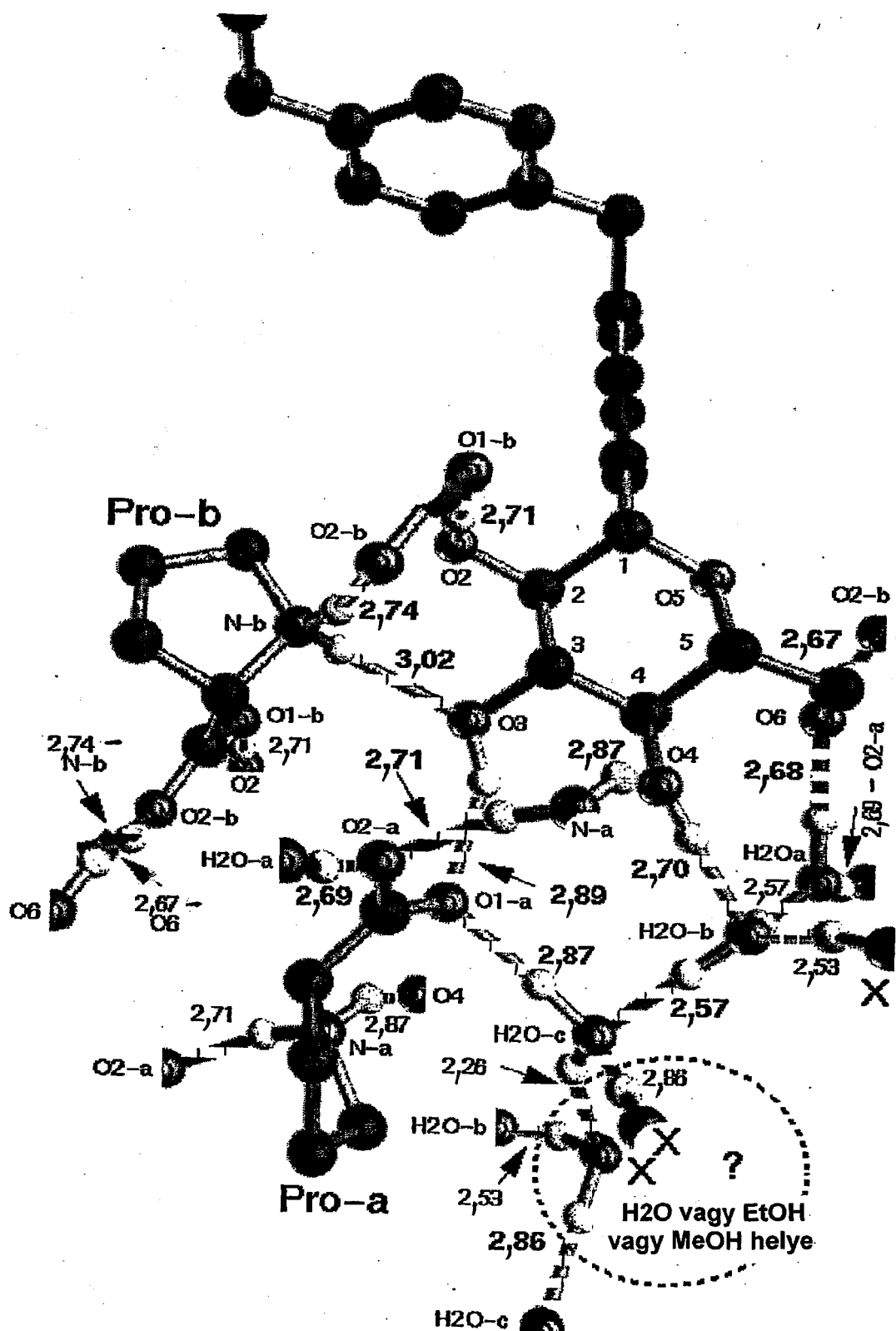
Komplex	Tér csoport	Az elemi cella térfogata	Megjegyzések
1. példa	$P2_1$	1455	
2. példa			instabil szolvát
3. példa			túl apró kristályok
4. példa	$P2_1$	1799	
5. példa	$P2_1$	1704	
6. példa	$P2_12_12_1$	621	
7. példa			túl apró kristályok
8. példa			

1. térszerkezet



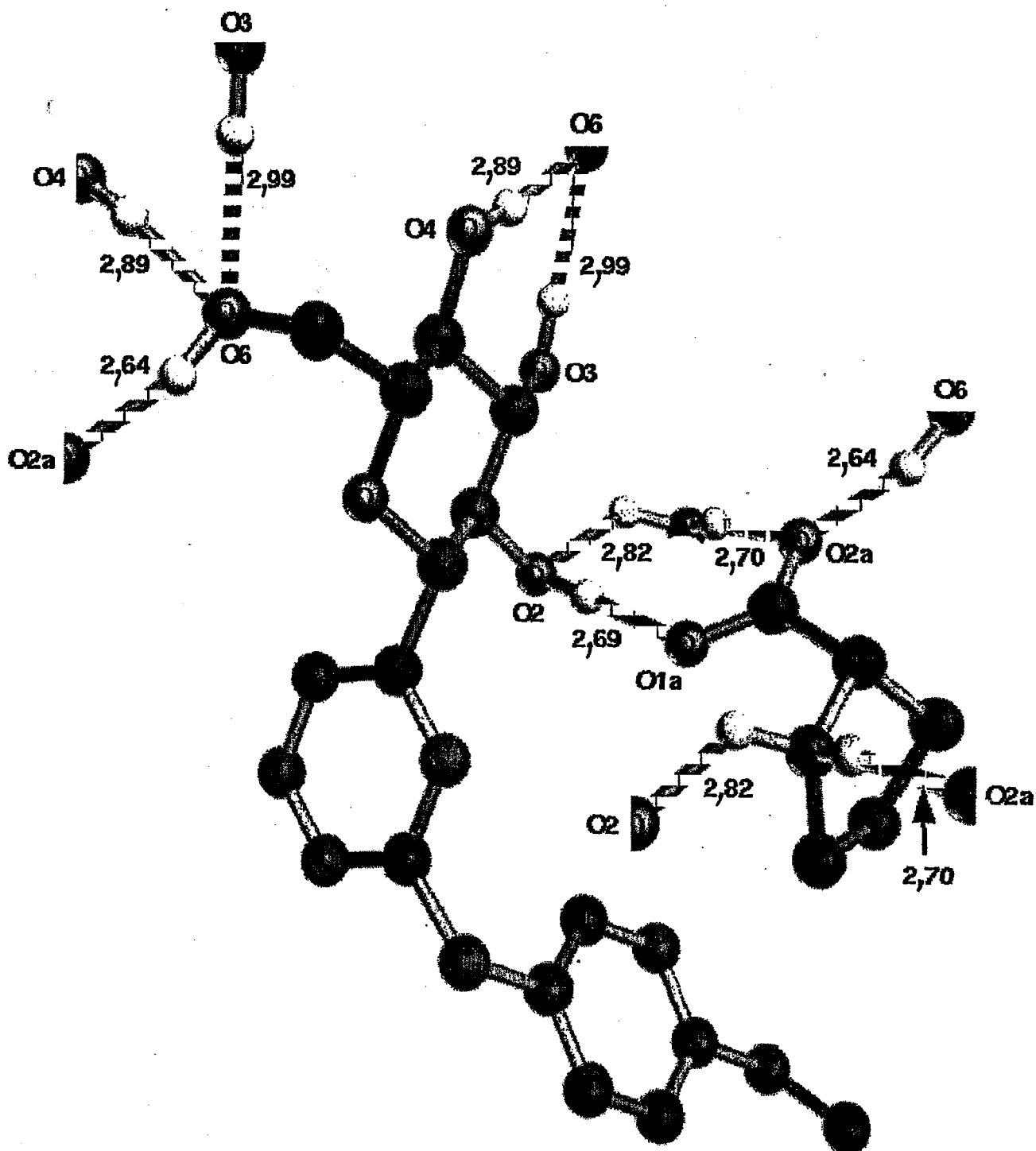
Az (1) vegyület és L-fenilalanin 1. példában előállított
(1:1) komplexének térszerkezete

3. térszerkezet



A (3) vegyület és L-prolin 5. példában leírt, 3 víz + ? 1 etanol (vagy metanol) molekulát tartalmazó (1:2) komplexének térszerkezete

4. térszerkezet



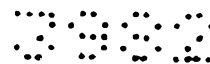
A (3) vegyület és L-prolin 6. példában leírt (1:1) komplexének térszerkezete

1. függelék

1. táblázat

Az (1) képletű vegyület és L-fenilalanin 1. példában leírt (1:1) komplexének frakcionális atomkoordinátái

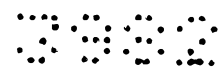
Atom	x	y	z	B(A2)
----	-	-	-	-----
O2	0,801(1)	0,290(3)	0,6893(6)	3,2(3)
O3	0,890(1)	0,592(3)	0,5920(6)	3,2(3)
O4	1,073(1)	0,391(2)	0,5141(5)	2,5(2)
O5	1,0926(9)	0,096(2)	0,6677(5)	2,2(2)
O6	1,288(1)	-0,078(3)	0,6110(6)	3,3(3)
O20	0,344(1)	-0,337(4)	0,9313(8)	6,4(4)
F1	0,215(1)	-0,256(4)	1,0006(8)	10,0(5)
F2	0,288(2)	0,002(5)	0,9440(9)	10,8(6)
O40	0,500(1)	0,507(3)	0,5458(6)	3,8(3)
O41	0,627(1)	0,345(2)	0,6074(5)	2,6(3)
N42	0,529(1)	0,921(3)	0,5865(6)	2,1(3)
O	0,733(1)	0,127(3)	0,5010(6)	4,0(3)
C1	0,972(1)	0,077(3)	0,6836(8)	2,1(3)
C2	0,916(1)	0,305(3)	0,6697(8)	2,3(4)
C3	0,937(1)	0,365(3)	0,6015(8)	2,2(4)
C4	1,062(1)	0,363(3)	0,5815(8)	1,9(3)
C5	1,114(1)	0,134(3)	0,5999(8)	2,0(3)
C6	1,241(2)	0,141(4)	0,5891(9)	2,8(4)
C7	0,961(1)	0,007(4)	0,7521(8)	2,3(4)
C8	0,891(1)	-0,185(3)	0,7693(8)	2,1(4)



C9	0,879 (2)	-0,256 (4)	0,8312 (9)	2,5 (4)
C10	0,940 (2)	-0,167 (4)	0,8778 (9)	3,0 (4)
C11	1,008 (2)	0,034 (4)	0,8614 (9)	3,3 (4)
C12	1,017 (2)	0,108 (4)	0,8008 (9)	2,7 (4)
C13	0,804 (2)	-0,478 (4)	0,8420 (9)	2,9 (4)
C14	0,683 (2)	-0,423 (4)	0,8648 (9)	2,7 (4)
C15	0,599 (2)	-0,587 (5)	0,858 (1)	4,1 (5)
C16	0,491 (2)	-0,551 (5)	0,880 (1)	4,5 (5)
C17	0,458 (2)	-0,356 (4)	0,9122 (9)	3,7 (5)
C18	0,539 (2)	-0,190 (5)	0,918 (1)	4,8 (5)
C19	0,650 (2)	-0,217 (4)	0,895 (1)	3,7 (5)
C22	0,935 (2)	-0,238 (5)	0,946 (1)	4,7 (5)
C31	0,601 (2)	0,748 (4)	0,6175 (9)	3,0 (4)
C32	0,593 (2)	0,764 (4)	0,6877 (8)	2,5 (4)
C33	0,480 (1)	0,742 (3)	0,7169 (8)	2,3 (4)
C34	0,407 (2)	0,547 (4)	0,7108 (9)	3,3 (4)
C35	0,297 (2)	0,530 (5)	0,736 (1)	4,0 (5)
C36	0,249 (2)	0,730 (5)	0,770 (1)	4,6 (5)
C37	0,320 (2)	0,905 (5)	0,778 (1)	4,1 (5)
C38	0,425 (2)	0,919 (4)	0,7510 (9)	3,3 (4)
C39	0,572 (1)	0,518 (4)	0,5847 (8)	2,1 (3)
C21	0,325 (2)	-0,194 (6)	0,980 (1)	6,5 (7)

Hidrogénatomok (nincs finomítva)

H11	0,935	-0,039	0,653	3,1*
H21	0,957	0,448	0,698	3,4*
H31	0,895	0,253	0,572	3,6*



H41	1,103	0,516	0,605	3,3*
H51	1,076	0,010	0,573	3,4*
H61	1,265	0,175	0,540	4,1*
H62	1,275	0,290	0,617	4,1*
H81	0,845	-0,261	0,730	3,5*
H111	1,055	0,127	0,899	4,8*
H121	1,072	0,262	0,789	4,1*
H131	0,804	-0,567	0,798	4,8*
H132	0,843	-0,577	0,878	4,8*
H151	0,623	-0,740	0,835	6,0*
H161	0,428	-0,668	0,871	5,7*
H181	0,516	-0,025	0,948	6,3*
H191	0,714	-0,069	0,902	5,9*
H221	0,995	-0,126	0,973	6,3*
H222	0,853	-0,218	0,967	6,3*
H223	0,966	-0,406	0,948	6,3*
H211	0,388	-0,227	1,012	8,6*
H311	0,688	0,798	0,599	3,8*
H321	0,649	0,644	0,707	3,8*
H322	0,631	0,941	0,701	3,8*
H341	0,443	0,399	0,682	4,7*
H351	0,249	0,379	0,730	5,3*
H361	0,162	0,720	0,789	6,5*
H371	0,287	1,049	0,805	5,5*
H381	0,475	1,065	0,757	5,3*
H02	0,753	0,311	0,651	4,9*
H06	1,263	-0,106	0,656	5,3*

H04	1,148	0,474	0,503	3,6*
H03	0,902	0,633	0,545	4,8*
H421	0,536	0,912	0,539	3,7*
H442	0,447	0,892	0,600	3,7*
H423	0,550	1,078	0,600	3,7*
H1	0,692	0,213	0,536	5,7*
H2	0,723	0,223	0,463	5,7*

* jelzésű atomok nem lettek finomítva

2. táblázat

Az (3) képletű vegyület és L-fenilalanin 4. példában leírt
(2:1) komplexének frakcionális atomkoordinátái

Atom	x	y	z	B(A2)
H51	0,704	-0,049	0,623	3,3*
H41	0,754	0,463	0,595	3,1*
H31	0,621	0,256	0,667	3,5*
H11	0,738	0,025	0,734	3,2*
H61	0,742	-0,056	0,521	3,6*
H62	0,830	-0,170	0,578	3,6*
H21	0,790	0,539	0,709	3,7*
H131	0,989	-0,174	0,975	4,9*
H132	0,963	-0,398	0,915	4,9*
H101	1,058	0,108	0,925	4,1*
H81	0,807	-0,145	0,828	3,7*

H121	0,931	0,445	0,750	4,2*
H111	1,059	0,409	0,840	4,7*
H191	0,860	0,041	1,014	5,3*
H151	0,830	-0,626	0,906	5,7*
H181	0,719	-0,054	1,053	6,5*
H161	0,695	-0,712	0,946	6,4*
H311	0,325	-0,066	0,530	3,2*
H331	0,354	0,135	0,692	3,5*
H332	0,313	-0,159	0,698	3,5*
H351	0,398	-0,451	0,770	4,0*
H381	0,637	0,159	0,819	4,5*
H391	0,512	0,226	0,728	3,9*
H361	0,524	-0,522	0,859	5,1*
H371	0,643	-0,220	0,884	5,0*
H431	-0,032	-0,256	0,663	3,8*
H432	-0,008	-0,562	0,653	3,8*
H411	0,128	-0,460	0,534	3,4*
H451	0,149	-0,711	0,695	4,3*
H491	0,051	-0,026	0,747	4,7*
H481	0,175	-0,006	0,841	5,1*
H461	0,271	-0,687	0,789	5,2*
H471	0,285	-0,326	0,861	5,6*
H411	0,128	-0,460	0,534	3,4*
H412	0,179	-0,404	0,607	3,4*
H413	0,115	-0,638	0,593	3,4*
H311	0,325	-0,066	0,530	3,2*
H312	0,263	-0,029	0,584	3,2*

H313	0,333	0,179	0,574	3,2*
H201	0,556	-0,447	0,982	10,3*
H202	0,611	-0,665	1,035	10,3*
H211	0,529	-0,407	1,084	12,8*
H212	0,642	-0,377	1,114	12,8*
H213	0,587	-0,159	1,061	12,8*
H02	0,657	0,576	0,763	4,4*
H03	0,559	0,600	0,637	4,2*
H04	0,613	0,157	0,539	4,0*
H06	0.911	0,120	0,559	4,3*
H2	0.592	-0,256	0,554	6,8*
H1	0.575	-0,135	0,476	6,8*

* jelzésű atomok nem lettek finomítva

Az anizotróposan finomított atomokat az izotrópos ekvivalens helyettesítési paraméter formájában a következő képlet szerint határozzuk meg:

$$(4/3) * [a^2 * B(1,1) + b^2 * B(2,2) + c^2 * B(3,3) + ab(\cos \gamma) * B(1,2) + \\ + ac(\cos \beta) * B(1,3) + bc(\cos \alpha) * B(2,3)]$$

3. táblázat

A (3) képletű vegyület és L-prolin 5. példában leírt (2:1) komplexének frakcionális atomkoordinátái

Atom	x	y	z	B(A2)
O5	-0,2661 (3)	0,0783 (8)	0,2681 (1)	3,14 (8)
O2	-0,0092 (3)	0,3427 (9)	0,2097 (1)	3,35 (8)
O4	-0,0727 (3)	0,3697 (9)	0,3675 (1)	3,76 (9)
O3	0,0136 (4)	0,6044 (9)	0,2910 (1)	3,65 (9)

O6	-0,4235 (4)	0,241 (1)	0,3332 (2)	5,1 (1)
C7	-0,2367 (5)	0,022 (1)	0,1909 (2)	3,1 (1)
C4	-0,1439 (5)	0,349 (1)	0,3215 (2)	3,2 (1)
C1	-0,1673 (4)	0,084 (1)	0,2378 (2)	2,9 (1)
C3	-0,0405 (5)	0,375 (1)	0,2893 (2)	3,0 (1)
C2	-0,1045 (5)	0,325 (1)	0,2402 (2)	2,8 (1)
C8	-0,1898 (5)	-0,156 (1)	0,1665 (2)	3,6 (1)
C5	-0,2078 (5)	0,112 (1)	0,3156 (2)	3,1 (1)
C13	-0,2048 (7)	-0,431 (2)	0,0997 (3)	6,3 (2)
C6	-0,3205 (6)	0,075 (2)	0,3435 (2)	4,7 (2)
C14	-0,0719 (6)	-0,394 (2)	0,0828 (2)	4,4 (1)
C9	-0,2541 (6)	-0,225 (1)	0,1235 (2)	4,6 (1)
C12	-0,3506 (5)	0,145 (2)	0,1714 (2)	4,3 (1)
C10	-0,3671 (7)	-0,101 (2)	0,1049 (2)	5,2 (2)
C19	-0,0464 (7)	-0,196 (2)	0,0589 (2)	4,9 (2)
C17	0,1678 (7)	-0,336 (2)	0,0484 (3)	5,6 (2)
C18	0,0719 (7)	-0,171 (2)	0,0419 (3)	5,2 (2)
C15	0,0232 (8)	-0,565 (2)	0,0891 (2)	5,3 (2)
C11	-0,4166 (6)	0,084 (2)	0,1286 (2)	4,8 (2)
C16	0,1451 (8)	-0,530 (2)	0,0724 (3)	6,0 (2)
C20	0,2967 (8)	-0,299 (2)	0,0264 (4)	7,9 (3)
C21	0,3839 (9)	-0,493 (3)	0,0259 (3)	8,3 (3)
O43	0,1730 (4)	1,0009 (9)	0,2334 (2)	4,2 (1)
O42	0,3494 (4)	1,1505 (9)	0,2771 (2)	4,3 (1)
N41	0,2522 (4)	0,567 (1)	0,2421 (2)	3,3 (1)
C42	0,2849 (5)	0,988 (1)	0,2570 (2)	3,0 (1)
C43	0,4629 (5)	0,722 (1)	0,2348 (2)	4,2 (1)

C41	0,3488 (5)	0,747 (1)	0,2625 (2)	3,0 (1)
C44	0,3903 (6)	0,683 (2)	0,1861 (2)	5,0 (2)
C45	0,2646 (7)	0,546 (2)	0,1916 (2)	4,6 (2)
N31	0,2059 (4)	1,294 (1)	0,3985 (2)	3,7 (1)
O33	0,1005 (4)	0,8816 (9)	0,3715 (2)	4,7 (1)
O32	0,2939 (5)	0,7067 (9)	0,3728 (2)	5,1 (1)
C32	0,2234 (6)	0,882 (1)	0,3780 (2)	3,3 (1)
C31	0,2979 (5)	1,098 (1)	0,3930 (2)	3,2 (1)
C34	0,3562 (7)	1,285 (2)	0,4680 (3)	5,7 (2)
C35	0,2136 (7)	1,337 (2)	0,4498 (2)	5,5 (2)
C33	0,3889 (7)	1,074 (2)	0,4392 (3)	5,3 (2)

BMS-356103P1 frakcionális atomkoordinátái (folyt.)

Atom	x	y	z	B(A2)
----	-	-	-	-----
O300	-0,0511 (7)	0,925 (3)	0,4452 (3)	14,1 (3)
O400	-0,1362 (9)	1,234 (3)	0,4822 (3)	16,6 (4)
O100	-0,4497 (5)	0,576 (1)	0,3940 (2)	8,1 (2)
O200	-0,2050 (6)	0,576 (2)	0,4295 (2)	11,9 (3)

BMS-356103P1 általános eltolási paraméter értékeinek táblázata (U-értékek):

Név	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
O5	0,023 (1)	0,057 (3)	0,040 (2)	-0,009 (2)	0,006 (1)	-0,002 (2)
O2	0,025 (1)	0,057 (3)	0,046 (2)	-0,002 (2)	0,009 (1)	0,004 (2)
O4	0,029 (2)	0,070 (3)	0,041 (2)	-0,000 (2)	-0,001 (2)	-0,009 (2)

O3	0,039(2)	0,046(2)	0,053(2)	-0,008(2)	0,003(2)	-0,006(2)
O6	0,029(2)	0,096(4)	0,068(3)	0,002(2)	0,008(2)	-0,025(3)
C7	0,028(2)	0,049(4)	0,040(3)	-0,011(3)	0,000(2)	0,001(3)
C4	0,022(2)	0,056(4)	0,042(3)	-0,000(3)	-0,000(2)	-0,002(3)
C1	0,021(2)	0,049(4)	0,039(3)	-0,004(3)	0,006(2)	0,000(3)
C3	0,024(2)	0,045(3)	0,042(3)	-0,004(3)	-0,000(2)	-0,001(3)
C2	0,019(2)	0,047(3)	0,041(3)	-0,000(2)	0,005(2)	-0,002(3)
C8	0,037(3)	0,053(4)	0,048(3)	-0,013(3)	0,007(2)	-0,009(3)
C5	0,023(2)	0,058(4)	0,037(3)	-0,005(3)	0,001(2)	-0,003(3)
C13	0,079(4)	0,092(5)	0,075(4)	-0,047(4)	0,036(3)	-0,046(4)
C6	0,034(2)	0,099(6)	0,047(3)	-0,008(4)	0,010(2)	-0,004(4)
C14	0,059(3)	0,067(4)	0,042(3)	-0,021(4)	0,013(3)	-0,014(3)
C9	0,048(3)	0,079(5)	0,049(3)	-0,030(3)	0,016(3)	-0,015(4)
C12	0,028(2)	0,079(5)	0,053(3)	-0,006(3)	-0,002(2)	0,010(4)
C10	0,053(3)	0,097(6)	0,044(3)	-0,029(4)	0,001(3)	-0,006(4)
C19	0,059(3)	0,067(5)	0,062(4)	-0,001(4)	0,017(3)	-0,002(4)
C17	0,052(3)	0,091(6)	0,070(4)	-0,011(4)	0,010(3)	-0,007(5)
C18	0,059(3)	0,069(5)	0,074(4)	-0,001(4)	0,020(3)	-0,005(4)
C15	0,090(5)	0,058(5)	0,050(4)	-0,011(5)	0,005(4)	0,001(4)
C11	0,039(3)	0,090(6)	0,050(3)	-0,018(4)	-0,007(3)	0,013(4)
C16	0,061(4)	0,087(6)	0,076(5)	0,007(5)	-0,001(4)	-0,009(5)
C20	0,045(4)	0,121(9)	0,134(7)	-0,010(5)	0,016(4)	-0,012(8)
C21	0,077(5)	0,14(1)	0,101(6)	0,012(7)	0,023(4)	-0,018(7)
O43	0,025(2)	0,053(3)	0,079(3)	0,004(2)	-0,002(2)	0,003(3)
O42	0,046(2)	0,042(3)	0,071(3)	0,000(2)	-0,011(2)	-0,002(2)
N41	0,029(2)	0,051(3)	0,048(2)	-0,008(2)	0,008(2)	-0,000(3)
C42	0,031(2)	0,031(3)	0,050(3)	0,001(2)	0,007(2)	0,003(3)
C43	0,023(2)	0,058(4)	0,079(4)	-0,002(3)	0,012(3)	-0,001(4)
C41	0,029(2)	0,039(3)	0,047(3)	-0,002(3)	0,001(2)	0,002(3)
C44	0,051(3)	0,081(5)	0,062(4)	-0,011(4)	0,020(3)	-0,002(4)
C45	0,056(3)	0,071(5)	0,049(3)	-0,011(4)	0,010(3)	-0,009(4)



BMS-356103P1 általános eltolási paraméter értékeinek táblázata (U-értékek) (folytatás)

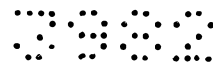
Név	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(1,2)	U(1,3)	U(2,3)
N31	0,030 (2)	0,057 (3)	0,051 (3)	0,002 (2)	-0,004 (2)	-0,011 (3)
O33	0,040 (2)	0,055 (3)	0,080 (3)	-0,012 (2)	-0,004 (2)	-0,014 (3)
O32	0,062 (3)	0,049 (3)	0,085 (3)	-0,001 (3)	0,017 (2)	-0,002 (3)
C32	0,045 (3)	0,036 (3)	0,044 (3)	0,003 (3)	0,004 (2)	-0,001 (3)
C31	0,032 (2)	0,040 (3)	0,051 (3)	0,003 (3)	0,007 (2)	-0,004 (3)
C34	0,062 (4)	0,095 (6)	0,054 (4)	-0,008 (5)	-0,009 (3)	-0,009 (5)
C35	0,057 (3)	0,096 (6)	0,058 (3)	-0,009 (4)	0,018 (3)	-0,028 (4)
C33	0,053 (3)	0,068 (5)	0,070 (4)	0,006 (4)	-0,023 (3)	-0,006 (4)
O300	0,109 (4)	0,33 (1)	0,093 (4)	-0,097 (7)	0,022 (4)	-0,033 (7)
O400	0,147 (7)	0,35 (2)	0,131 (6)	-0,00 (1)	0,029 (5)	0,107 (8)
O100	0,064 (3)	0,112 (5)	0,133 (4)	0,001 (4)	0,023 (3)	-0,053 (4)
O200	0,065 (3)	0,29 (1)	0,097 (4)	0,027 (5)	0,006 (3)	-0,088 (5)

Az anizotrópos helyettesítési paraméter kifejezésének képlete

$\exp [-2\pi i \{ h^2 a^2 U(1,1) + k^2 b^2 U(2,2) + l^2 c^2 U(3,3) + 2hka b U(1,2) + 2hla c U(1,3) + 2klb c U(2,3) \}]$, ahol a, b és c reciprok rácsállandók

BMS-356103P1 hidrogénatomjai (nincsenek finomítva):

Atom	x	y	z	B (Å ²)
H11	-0,091	-0,037	0,249	3,9*
H61	-0,283	0,082	0,379	5,6*
H62	-0,364	-0,094	0,335	5,6*
H51	-0,132	-0,012	0,325	4,2*
H41	-0,218	0,492	0,315	4,2*



H31	0,040	0,260	0,300	4,1*
H21	-0,182	0,461	0,230	3,8*
H81	-0,103	-0,247	0,183	4,6*
H121	-0,389	0,294	0,191	5,4*
H111	-0,502	0,185	0,112	5,9*
H101	-0,419	-0,149	0,071	6,2*
H131	-0,280	-0,461	0,069	7,0*
H132	-0,199	-0,569	0,122	7,0*
H191	-0,120	-0,052	0,053	5,8*
H181	0,089	-0,014	0,023	6,1*
H161	0,223	-0,655	0,079	7,0*
H151	0,010	-0,719	0,107	6,3*
H451	0,278	0,375	0,182	5,6*
H452	0,179	0,626	0,171	5,6*
H351	0,184	1,516	0,458	6,5*
H352	0,147	1,221	0,465	6,5*
H311	0,359	1,155	0,367	4,3*
H312	0,112	1,253	0,385	4,7*
H431	0,525	0,880	0,237	5,1*
H432	0,524	0,577	0,246	5,1*
H441	0,361	0,859	0,169	5,9*
H442	0,449	0,599	0,164	5,9*
H341	0,417	1,438	0,460	6,8*
H342	0,372	1,258	0,504	6,8*
H331	0,363	0,922	0,457	6,6*
H332	0,492	1,075	0,437	6,6*
H06	-0,500	0,179	0,312	6,1*

BMS-356103P1 hidrogénatomjai (nincsenek finomítva) (folyt.)

Atom	x	y	z	B(A2)
----	-	-	-	-----
H201	0,271	-0,237	-0,010	8,7*
H202	0,358	-0,154	0,044	8,7*
H03	0,021	0,674	0,323	4,7*
H411	0,379	0,716	0,299	4,2*
H412	0,273	0,421	0,258	4,3*
H002	-0,441	0,458	0,371	8,9*
H004	-0,145	0,721	0,437	13,0*
H001	-0,544	0,638	0,389	8,9*
H411	0,379	0,716	0,299	4,2*
H311	0,359	1,155	0,367	4,3*
H02	0,060	0,225	0,218	4,3*
H04	-0,130	0,455	0,387	4,8*
H211	0,477	-0,450	0,013	9,3*
H210	0,412	-0,559	0,061	9,3*
H213	0,335	-0,631	0,005	9,3*
H003	-0,294	0,634	0,416	13,0*
H006	-0,066	1,109	0,451	14,0*
H005	0,001	0,922	0,420	14,0*
H008	-0,068	1,311	0,507	17,3*
H007	-0,166	1,365	0,460	17,3*

* jelzésű atomok nem lettek finomítva.

Az anizotróposan finomított atomokat az izotrópos ekvivalens helyettesítési paraméter formájában a következő képlet szerint határozzuk meg:

$$(4/3) * [a2 * B(1,1) + b2 * B(2,2) + c2 * B(3,3) + ab(\cos \gamma) * B(1,2) + \\ + ac(\cos \beta) * B(1,3) + bc(\cos \alpha) * B(2,3)]$$



4. táblázat

A (3) képletű vegyület és L-prolin 6. példában leírt (1:1) komplexének frakcionális atomkoordinátái

BMS-356103P3 frakcionális atomkoordinátái

atom	X	Y	Z	U11*10e2	U22*10e2	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
O2	0,1436(14)	0,5331(7)	0,1498(2)	130(11)	136(9)	215(10)	26(9)	-34(8)	-15(8)
O3	-0,1155(17)	0,6081(16)	0,2052(2)	153(15)	666(35)	222(13)	171(20)	-39(9)	-231(18)
O4	0,0896(16)	0,4381(21)	0,2547(2)	178(19)	1164(60)	99(10)	286(27)	-1(8)	-119(19)
O5	0,4018(12)	0,3352(6)	0,1861(1)	158(11)	140(8)	65(6)	0(7)	22(6)	31(6)
O6	0,2656(21)	0,1329(13)	0,2290(2)	247(18)	483(25)	197(12)	-103(20)	19(12)	213(15)
C1	0,3939(18)	0,4551(9)	0,1674(2)	104(16)	139(12)	92(10)	2(12)	-11(10)	-12(9)
C2	0,1595(18)	0,5212(10)	0,1698(2)	75(15)	160(14)	122(12)	7(12)	-22(9)	-17(11)
C3	0,1116(22)	0,5506(18)	0,2028(3)	126(20)	436(32)	126(16)	170(22)	-69(13)	-171(19)
C4	0,1298(23)	0,4287(24)	0,2224(2)	87(19)	636(47)	46(11)	59(24)	26(10)	-61(19)
C5	0,3702(24)	0,3674(13)	0,2189(2)	150(20)	311(22)	57(10)	17(18)	28(10)	24(12)
C6	0,4326(28)	0,2345(19)	0,2360(3)	217(25)	399(30)	118(13)	-88(27)	-11(14)	76(18)
C7	0,4539(19)	0,4164(8)	0,1339(2)	106(14)	72(9)	81(10)	20(10)	0(11)	-3(9)
C8	0,6364(18)	0,4776(9)	0,1195(2)	97(14)	126(11)	98(11)	48(11)	20(10)	43(9)
C9	0,6949(22)	0,4470(11)	0,0889(2)	120(17)	150(14)	125(14)	66(14)	27(13)	46(11)
C10	0,5596(25)	0,3488(13)	0,0736(2)	188(21)	203(17)	47(10)	100(16)	52(13)	40(12)
C11	0,3860(26)	0,2875(11)	0,0882(2)	216(24)	163(14)	86(13)	47(17)	-24(13)	-31(10)
C12	0,3301(19)	0,3179(10)	0,1191(2)	132(15)	134(12)	98(12)	6(13)	0(11)	18(10)
C13	0,8967(22)	0,5142(12)	0,0740(2)	152(20)	210(17)	168(13)	95(16)	61(13)	101(13)
C14	0,8456(20)	0,6513(10)	0,0597(2)	114(16)	158(13)	81(9)	43(14)	26(10)	36(10)
C15	0,6446(24)	0,7243(12)	0,0654(2)	137(19)	178(17)	137(13)	43(16)	9(12)	59(12)
C16	0,6132(21)	0,8509(11)	0,0524(2)	115(17)	155(15)	137(13)	39(14)	-20(13)	2(12)
C17	0,7781(28)	0,9048(12)	0,0332(2)	169(21)	167(16)	144(14)	-15(17)	-33(14)	22(13)
C18	0,9626(26)	0,8305(13)	0,0260(3)	141(22)	139(15)	191(17)	7(16)	5(14)	20(14)
C19	0,9997(23)	0,7087(12)	0,0405(3)	149(19)	167(17)	168(15)	-1(15)	16(15)	34(13)
C20	0,7286(37)	1,0466(12)	0,0186(3)	334(33)	93(15)	350(26)	-61(20)	-94(24)	57(16)
O7	0,5116(23)	0,7913(12)	0,1571(4)	201(19)	142(13)	607(31)	-71(13)	-66(18)	18(16)
O8	0,3530(22)	0,9532(13)	0,1847(3)	117(16)	238(16)	435(23)	-34(14)	-79(14)	33(15)
N21	0,9396(20)	0,8845(10)	0,1581(4)	105(16)	139(13)	469(30)	35(12)	-90(16)	-41(16)
C22	0,7565(21)	0,9683(10)	0,1744(2)	116(18)	138(14)	191(15)	-39(14)	-62(13)	53(12)
C23	0,7666(23)	1,0971(10)	0,1572(2)	167(20)	131(13)	181(15)	1(13)	-53(13)	23(12)
C24	0,7989(26)	1,0509(13)	0,1240(3)	205(22)	178(16)	190(16)	17(17)	-42(15)	-3(13)
C25	0,9691(29)	0,9386(17)	0,1249(4)	250(28)	264(23)	236(21)	89(23)	-74(20)	-54(20)
C26	0,5235(36)	0,8940(19)	0,1718(5)	153(31)	162(23)	368(30)	-39(23)	-133(24)	102(21)
C21	0,9289(38)	1,1279(13)	0,0195(4)	360(39)	124(17)	372(30)	14(23)	105(26)	12(17)

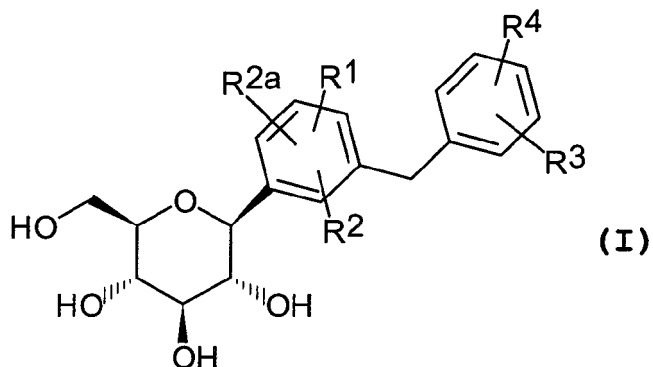
atom	X	Y	Z	UX10E2
H02	0,2877(0)	0,6900(0)	0,1535(0)	9,78(0)
H03	-0,1655(0)	0,6145(0)	0,2274(0)	18,59(0)
H04	-0,0347(0)	0,5093(0)	0,2585(0)	25,31(0)
H06	0,3278(0)	0,0727(0)	0,2122(0)	17,32(0)
H11	0,5248(0)	0,5259(0)	0,1757(0)	6,86(0)
H21	0,0255(0)	0,4482(0)	0,1626(0)	7,28(0)
H31	0,2412(0)	0,6192(0)	0,2116(0)	12,91(0)
H41	0,0004(0)	0,3584(0)	0,2134(0)	14,84(0)
H51	0,4986(0)	0,4373(0)	0,2268(0)	10,36(0)
H61	0,4426(0)	0,2519(0)	0,2601(0)	13,44(0)
H62	0,6037(0)	0,2036(0)	0,2272(0)	13,44(0)
H81	0,7419(0)	0,5536(0)	0,1318(0)	6,67(0)
H101	0,5942(0)	0,3256(0)	0,0497(0)	9,05(0)
H111	0,2868(0)	0,2135(0)	0,0754(0)	9,82(0)
H121	0,1916(0)	0,2629(0)	0,1314(0)	7,50(0)
H131	1,0323(0)	0,5262(0)	0,0915(0)	9,92(0)
H132	0,9629(0)	0,4487(0)	0,0559(0)	9,92(0)
H151	0,5061(0)	0,6809(0)	0,0803(0)	9,63(0)
H161	0,4546(0)	0,9090(0)	0,0576(0)	8,68(0)
H181	1,0815(0)	0,8639(0)	0,0078(0)	10,98(0)



H191	1,1591(0)	0,6529(0)	0,0354(0)	9,96(0)
H201	0,6783(0)	1,0354(0)	-0,0058(0)	14,60(0)
H202	0,5853(0)	1,0950(0)	0,0306(0)	14,60(0)
H211	1,0919(0)	0,8918(0)	0,1702(0)	12,10(0)
H221	0,7949(0)	0,9804(0)	0,1986(0)	9,04(0)
H231	0,6013(0)	1,1526(0)	0,1599(0)	9,68(0)
H232	0,9053(0)	1,1599(0)	0,1651(0)	9,68(0)
H241	0,6351(0)	1,0181(0)	0,1140(0)	10,91(0)
H242	0,8670(0)	1,1318(0)	0,1098(0)	10,91(0)
H251	1,1440(0)	0,9723(0)	0,1206(0)	14,31(0)
H252	0,9248(0)	0,8621(0)	0,1078(0)	14,31(0)
H211	0,9036(0)	1,2243(0)	0,0106(0)	14,36(0)
H212	0,9816(0)	1,1383(0)	0,0448(0)	14,36(0)
H213	1,0745(0)	1,0786(0)	0,0083(0)	14,36(0)
H212	0,8930(0)	0,7875(0)	0,1582(0)	12,10(0)

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott kristályos komplexei – amely képletben R^1 , R^2 és R^{2a} jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, hidroxil-, $-OR^5$ általános képletű, alkil-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi- vagy $-SR^{5a}$ általános képletű csoport vagy halogénatom;

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, hidroxil-, $-OR^{5b}$ általános képletű, alkil-, cikloalkil-, trifluor-metil-, difluor-metoxi- vagy trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, $-CONR^6R^{6a}$ vagy $-CO_2R^{5c}$ általános képletű, karboxi-, $-COR^{6b}$, $-CH(O)R^{6c}$ vagy $-CH(OR^{5d})R^{6d}$ általános képletű, ciano-, $-NHCOR^{5e}$, $-NHSO_2R^{5f}$, $-NHSO_2\text{aril}$, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$, $-SO_2R^{5i}$ általános képletű csoport, vagy egy öt-, hat- vagy héttagú heterociklikus csoport, amely a gyűrűben 1-től 4-ig terjedő számú heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot, szulfinil- és/vagy szulfonilcsoportot tartalmazhat; illetve R^3 és R^4 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy anellált 5-, 6- vagy 7-tagú karbociklikus vagy heterocik-

likus csoportot képeznek, amely utóbbi a gyűrűben 1-4 heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot, szulfinil- és/vagy szulfonilcsoportot tartalmazhat;

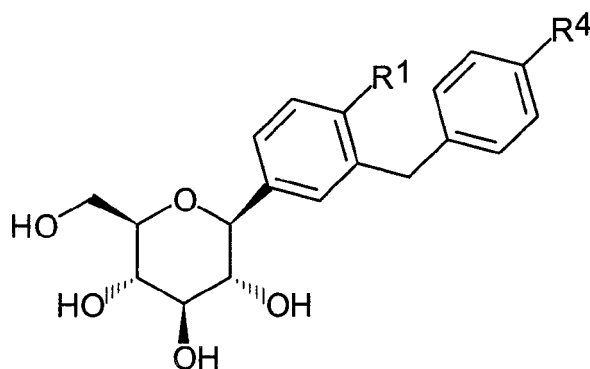
R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} és R^{5i} jelentése egymástól függetlenül alkilcsoport;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} és R^{6d} jelentése, egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril-, alkil-aril- vagy cikloalkilcsoport; vagy R^6 és R^{6a} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy anellált 5-, 6- vagy 7-tagú heterociklikus csoportot képeznek, amely a gyűrűben 1-4 heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot, szulfinil- és/vagy szulfonilcsoportot tartalmazhat.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott komplexei, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom, alkoxics csoport, halogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és

R^4 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, $-OR^{5a}$ általános képletű, difluor-metoxi-, $-SR^{5e}$, $-S(O)R^{5e}$ vagy $-S(O_2)R^{5e}$ általános képletű csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közé tartozó



általános képletű vegyületek L-fenilalaninnal vagy L-prolinnal

vagy D-fenilalaninnal alkotott (1:1) vagy (2:1) arányú kristályos komplexei, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, alkoxicsoport, halogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és

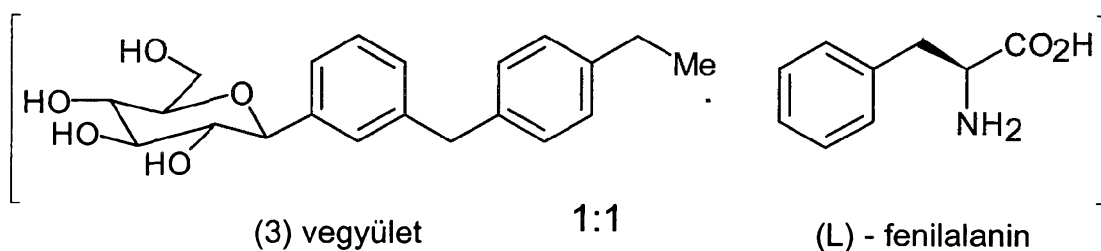
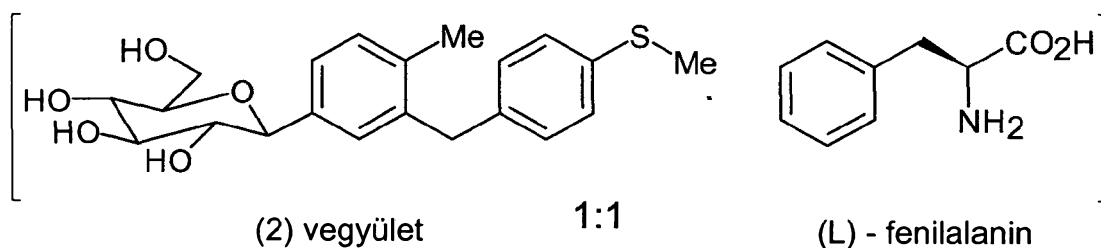
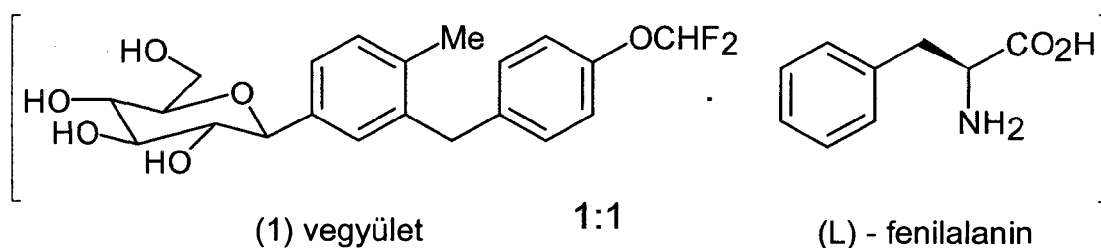
R^4 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, $-OR^{5a}$ általános képletű, difluor-metoxi-, $-SR^{5e}$, $-S(O)R^{5e}$ vagy $-S(O_2)R^{5e}$ általános képletű csoport.

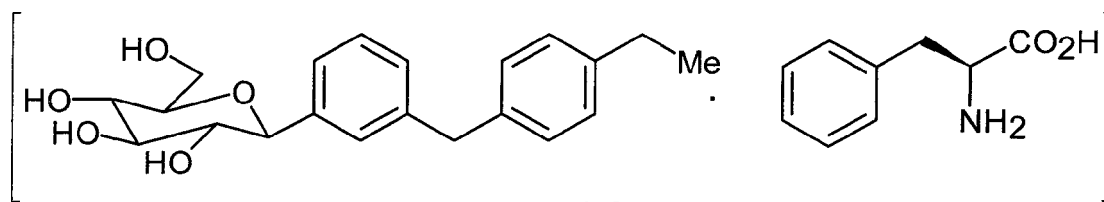
4. A 2. igénypont szerinti vegyületek L-fenilalaninnal vagy L-prolinnal vagy D-fenilalaninnal alkotott (1:1) vagy (2:1) arányú kristályos komplexei, amelyekben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport; és

R^4 jelentése 4-etil-, difluor-metoxi- vagy etil-tio-csoport.

5. A 2. igénypont szerinti vegyületek természetes aminosavak D- vagy L-enantiomereivel alkotott

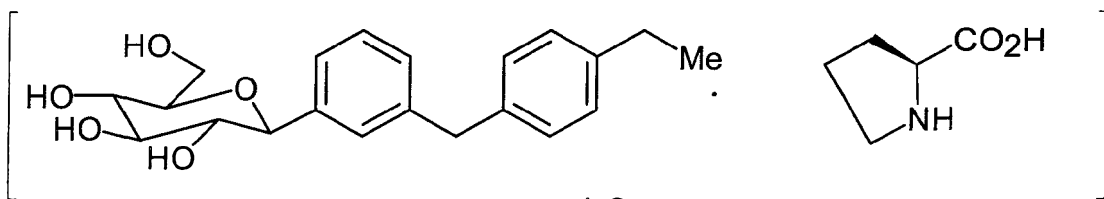




(3) vegyület

1:2

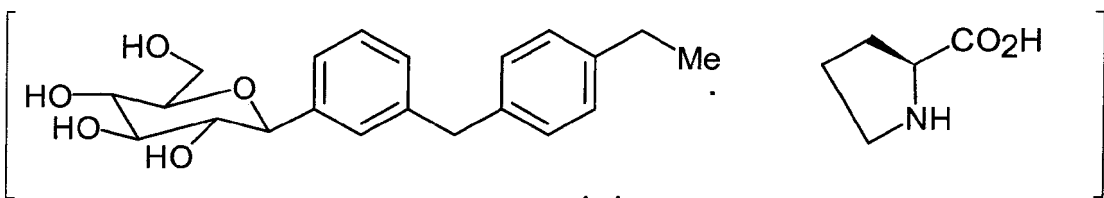
(L) - fenilalanin



(3) vegyület

1:2

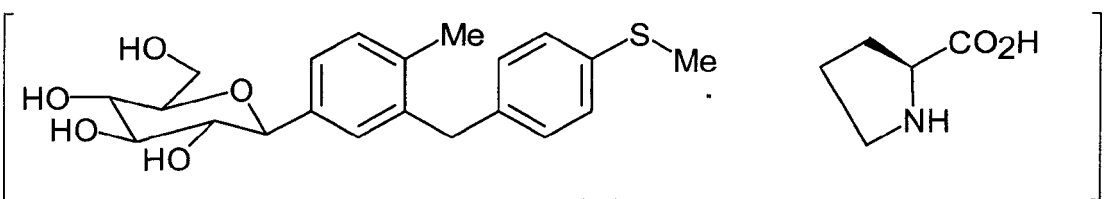
(L) - prolin



(3) vegyület

1:1

(L) - prolin

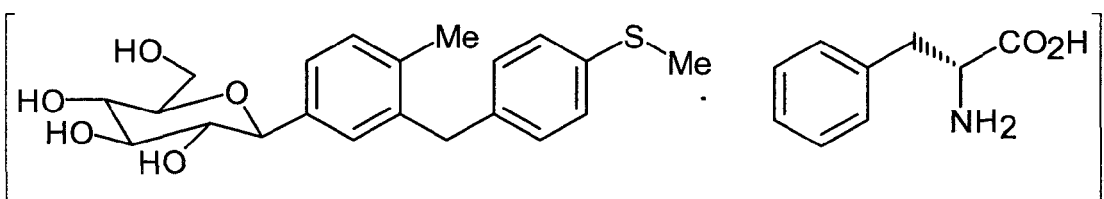


(2) vegyület

1:1

(L) - prolin

vagy



(2) vegyület

1:1

(D) - fenilalanin

szerkezeti képletű komplexei.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti komplexet és egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

7. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyület természetes aminosavak D- vagy L-enantiomerével képezett komplex és egy SGLT2 inhibitortól különböző antidiabetikus

szer, egy diabeteses komplikációk kezelésére alkalmas szer, egy elhízás-elleni szer, egy vérnyomáscsökkentő szer, egy vérlemezke-elleni (thrombocita-romboló, antiplatelet) szer, egy érelmeszesedés-elleni szer és/vagy egy lipidszint-csökkentő szer kombinációját tartalmazza.

8. A 7. igénypont szerinti kombinációs gyógyszerkészítmény, amely az illető vegyület természetes aminosavak D- vagy L-enantiomerével alkotott komplexét és egy antidiabetikus szert tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti kombináció, amelyben az antidiabetikus szer a biguanid, szulfonil-karbamid, glükozidáz-inhibitor, PPAR γ agonista, PPAR α/γ kettős agonista, $\alpha P2$ inhibitor, DP4 inhibitor, inzulin érzékenyítő, glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1), inzulin, meglitinid, PTP1B inhibitor, glikogén foszforiláz inhibitor és/vagy glükóz-6-foszfataáz inhibitor közül választható 1, 2, 3 vagy több szer.

10. A 9. igénypont szerinti kombináció, amelyben az antidiabetikus szer metformin, gliburid, glimepirid, glipirid, glipizid, klórpropamid, gliklazid, akarbóz, miglitol, pioglitazon, troglitazon, roziglitazon, inzulin, Gl-262570, izaglitazon, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinid, nateglinid, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY351902 és/vagy NVP-DPP-728A közül választható 1, 2, 3 vagy több szer.

11. A 8. igénypont szerinti kombináció, amelyben a vegyület természetes aminosavak D- vagy L-enantiomerével képezett komplexeinek az antidiabetikus szerhez viszonyított aránya a 0,01:1-től a 300:1-ig terjedő tartományba esik.

12. A 7. igénypont szerinti kombináció, amelyben az elhízás-elleni szer egy béta 3 adrenerg agonista, egy lipáz inhibitor, egy szerotonin (és dopamin) visszavétel inhibitor, egy tiroid receptor béta vegyület és/vagy egy étvágycsökkentő szer.

13. A 12. igénypont szerinti kombináció, amelyben az elhízás-elleni szer orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, szibutramin, topiramát, axokin, dexamfetamin, fentermin, fenilpropanolamin és/vagy mazindol.

14. A 7. igénypont szerinti kombináció, amelyben a lipid-szint-csökkentő szer egy MTP inhibitor, egy HMG CoA reduktáz inhibitor, egy szkvalén szintetáz inhibitor, egy fibrinsav-származék, egy az LDL receptorok aktivitását fokozó hatóanyag, egy lipoxigenáz inhibitor vagy egy ACAT inhibitor.

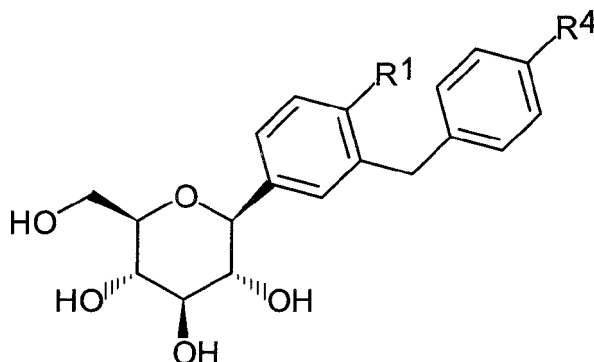
15. A 14. igénypont szerinti kombináció, amelyben a lipid-szint-csökkentő szer pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin, fluvasztatin, niszvasztatin, vizaasztatin, atavasztatin, rozuvasztatin, fenofibrát, gemfibrozil, klofibrát, avaszimib, TS-962, MD-700 és/vagy LY295427.

16. A 14. igénypont szerinti kombináció, amelyben a komplexnek a lipidszint-csökkentő szerhez viszonyított aránya a 0,01:1-től a 300:1-ig terjedő tartományba esik.

17. Az 1. igénypont szerinti természetes aminosav-komplexek alkalmazása diabetes, diabetikus retinabántalom (retinopathia), diabetikus idegbántalom (neuropathia), diabetikus vesebántalom (nephropathia), késleltetett sebgyógyulás, inzulin rezisztencia, magas vércukorszint, magas szérum-inzulin-szint, zsírsavak vagy glicerín emelkedett szérum-szintje, X szindróma, diabetikus komp-

likációk, érelmeszesedés vagy magas vérnyomás kezelésére, progressziójának vagy fellépésének késleltetésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az 1. igénypont szerinti természetes aminosav-komplex egy



általános képletű vegyület természetes aminosavak D- vagy L-enantiomerével alkotott kristályos komplexe.

19. Az 1. igénypont szerinti komplexek alkalmazása önmagukban vagy másik antidiabetikus szerrel, egy diabetikus komplikációk kezelésére alkalmas szerrel, egy elhízás-elleni szerrel, egy vérnyomáscsökkentő szerrel, egy trombocita romboló (antiplatelet) szerrel, egy érelmeszesedés-elleni szerrel és/vagy egy lipid-szint-csökkentő szerrel kombinációban II típusú diabetes kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

*rajzlap nélkül
de Csernák, K.*

A meghatalmazott:

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