

Tiazol- vagy oxazol-származékok, amelyek szív-érrendszeri
 betegségek gyógyítására alkalmazhatók és
 vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
 KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, farmakológiailag elfogadható sóikra, szolvátjaikra és hidrolizálható észtereikre vonatkozik, amelyek hPPAR-alfa részvételével létrejött betegségek és állapotok kezelésére alkalmazhatók. A képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül H vagy alkilcsoport, vagy pedig R^1 és R^2 a kapcsolódó szénatommal együtt cikloalkilgyűrűt képez,

X_1 jelentése O vagy S,

R^3 , R^4 , R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül H vagy halogénatom, metil- vagy metoxicsoport,

R^5 jelentése H vagy alkilcsoport, vagy pedig R^4 és R^5 együttesen cikloalkilgyűrűt képez,

X_2 jelentése NH-, -NCH₃ vagy O,

Y és Z közül az egyik jelentése N, a másiké pedig O vagy S,

R^6 jelentése fenil- vagy piridilcsoport (amelyben N a 2- vagy 3-helyzetben van), amelyek adott esetben helyettesítve lehetnek egy vagy több halogénatommal, CF₃ csoporttal, adott esetben halogénatommal szubsztituált alkilcsoporttal, azzal a feltétellel, hogy ha R^6 jelentése piridilcsoport, akkor N nem-helyettesített,

R^7 jelentése alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet szubsztituálva, alkil-heteroarilcsoport, alkil)-(O)_n-fenilcsoport, ahol n értéke 0 vagy 1, azzal a feltétellel, hogy ha R^1 és R^2 jelentése metilcsoport, R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom, R^5 jelentése hidrogénatom, akkor R^7 jelentése metil- vagy trifluormetilcsoporttól eltérő.

A2

14.04.19

Tiazol- vagy oxazol-származékok, amelyek szív-érrendszeri
betegségek gyógyítására alkalmazhatók és
a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány új vegyületekre vonatkozik, különösen olyanokra, amelyek a humán peroxiszóma proliferátor által
5 aktivált receptor alfa-altípusát („hPPAR-alfa”) aktiválják. A találmány továbbá ilyen vegyületek előállítására szolgáló eljárásra és PPAR-alfa által közvetített betegségek és állapotok kezelésére és megelőzésére szolgáló módszerekre vonatkozik.

10 A szív-érrendszeri betegségekhez számos különböző kockázati tényező társul. Ilyenek például a magas vérnyomás, megemelkedett fibrinogénszintek, magas trigliceridszint, megemelkedett LDL koleszterinszint, megemelkedett
15 összes koleszterinszint és alacsony HDL koleszterinszint. A HMG CoA reduktáz inhibitorok („sztatinok”) alkalmazhatók az olyan állapotok kezelésére, amelyekre a magas LDL koleszterinszint jellemző. Kimutatták, hogy az LDL koleszterinszint csökkentése bizonyos betegek, különösen a normális LDL koleszterinszinttel rendelkező betegek esetén nem elegendő a
20 szív-érrendszeri betegségek kockázatának csökkentésére. A lakosság e csoportjára az alacsony HDL koleszterinszintnek egy független kockázati tényezője jellemző. A szív-érrendszeri betegségek alacsony HDL koleszterinszinttel kapcsolatos fokozott kockázatát még nem sikerült gyógyszeres kezeléssel csökkenteni (azaz jelenleg nincs a piacon olyan hatóanyag, amely alkalmazható a 40%-nál alacsonyabb HDL koleszterinszint emelésére) [Bisgaier C. L.; Pape M. E.,
25 Curr. Pharm. Des., 4:53-70 (1998)].

Az X tünetegyüttest (beleértve a metabolikus tüneteket) nagy vonalakban úgy jellemzik, mint a normálistól eltérő működések gyűjteményét, beleértve a hiperinzulinémiát, elhízást, a trigliceridek, húgysav, fibrinogén, kissűrűségű

30

LDL-koleszterin és plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) megemelkedett szintjét, valamint a HDL koleszterin csökkent szintjét.

5 Az NIDDM jellemzőiként ismertetik az inzulin-rezisztenciát, amely azután rendellenes glükózleadást és a vázizomzat csökkent glükózfelvételét okozza. Ezek a tényezők végül károsodott glükóz-toleranciához és hiperinzulinémiához vezetnek.

A peroxiszóma proliferátor által aktivált receptorok (PPAR-ek) a ligandummal aktivált transzkripciós faktorok 10 szteroid/retinoid receptor alcsaládjához tartozó árva receptorok [lásd: Willson T. M. és Wahli W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1:235-241 (1997)].

Három emlős peroxiszóma proliferátorral aktivált receptort 15 izoláltak, amelyeket PPAR-alfa, PPAR-gamma és PPAR-delta névvel jelöltek (az utóbbi ismeretes NUC1 vagy PPAR-béta néven is). Ezek a PPAR-ek a célbavett gének expresszióját úgy szabályozzák, hogy olyan DNS-szekvencia elemekhez kötődnek, amelyeket PPAR válaszoló elemeknek 20 (PPRE) neveznek. A PPRE-eket eddig számos, olyan proteineket kódoló gén fokozóiként azonosították, amelyek a lipid-metabolizmust szabályozzák, ami arra utal, hogy a PPAR-k döntő szerepet játszanak az adipogén szignalizáló kaszkádban és a lipid homeosztázisban [Keller H., Wahli W., *Trends* 25 *Endocrin. Met.*, 4:291-296 (1993)].

Egyes vegyületek esetén, amelyek aktiválnak egy vagy több PPAR-t, vagy pedig más módon lépnek velük kölcsönhatásba, állatmodellekben úgy találták, hogy részt vesznek a triglicerid- és koleszterinszint szabályozásában [lásd: az 30 US-5 847 008 (Doebber et al.), US-5 859 051 (Adams et al.), WO 97/28149 (Leibowitz et al.) és WO 99/04815 (Shimakawa et al.) számú iratokat].

A fibrátok a hatóanyagok olyan csoportját alkotják,

amelyek a szérumbeli trigliceridszintet 20-50%-kal, az LDL koleszterinszintet 10-15%-kal csökkenthetik, az LDL részecskeméretet eltolhatják az inkább aterogén kis sűrűségről a normál sűrűségű LDL koleszterin irányába és a HDL koleszterinszintet 10-15%-kal emelhetik. Kísérleti bizonyítékok arra utalnak, hogy a fibrátok szérumbeli lipidekre gyakorolt hatásait a PPAR-alfa aktiválása közvetíti [lásd pl.: Staels B. et al., *Curr. Pharm. Des.*, **3**(1):1-14 (1997)]. A PPAR-alfa aktiválása olyan enzimek transzkripcióját eredményezi, amelyek a májban fokozzák a zsírsav-katabolizmust és csökkentik az új zsírsavak szintetizálását, ami a trigliceridek szintézisének és VLDL koleszterin termelésének/szekréciójának csökkenését eredményezi. Emellett a PPAR-alfa aktiválása csökkenti az apoC-III termelését. Az apoC-III - az LPL aktivitás egy inhibitora - csökkenése fokozza a VLDL koleszterin kiürülését [lásd pl.: Auwerx J. et al., *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), **S29-S37, 124**(suppl.) (1996)]. A PPAR-alfa ligandumai hasznosak lehetnek a diszlipidémia és a szív-érrendszeri rendellenességek kezelésében [lásd: Fruchart J. C., Duriez P. és Staels B., *Curr. Opin. Lipidol.*, **10**:245-257 (1999)].

A találmány egyrészt (I) általános képletű vegyületekre és farmakológiailag elfogadható sóikra, szolvátjaikra és hidrolizálható észtereikre vonatkozik, a képletben

25 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R^1 és R^2 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak 3-5-tagú cikloalkilgyűrűt képeznek,

X_1 jelentése oxigén- vagy kénatom,

30 R^3 , R^4 , R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, metilcsoport vagy metoxics csoport,

- R⁵ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R⁴ és R⁵ együttesen 3-6-tagú cikloalkilgyűrűt képez,
- X₂ jelentése NH-, -NCH₃ képletű csoport vagy oxigénatom,
- 5 Y és Z közül az egyik jelentése nitrogénatom, a másiké pedig oxigén- vagy kénatom,
- R⁶ jelentése fenil- vagy piridilcsoport (amelyben a nitrogénatom 2- vagy 3-helyzetben van), amelyek adott esetben helyettesítve lehetnek egy vagy több halogénatommal,
- 10 trifluormetilcsoporttal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben halogénatommal szubsztituált alkilcsoporttal, azzal a feltétellel, hogy ha R⁶ jelentése piridilcsoport, akkor a nitrogénatom nem-helyettesített,
- 15 R⁷ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet szubsztituálva, (0-6 szénatomos alkil)-(öttagú heteroaril)csoport, (0-6 szénatomos alkil)-(O)_n-fenilcsoport, ahol n értéke 0 vagy 1, azzal a feltétellel, hogy ha R¹ és R² jelentése
- 20 metilcsoport, R⁸ és R⁹ jelentése hidrogénatom, R⁵ jelentése hidrogénatom, akkor R⁷ jelentése metil- vagy trifluormetilcsoporttól eltérő.

A találmány továbbá humán PPAR (hPPAR) által közvetített betegségek vagy állapotok megelőzésére vagy kezelésére

25 szolgáló eljárásra vonatkozik, amelyek során a találmány szerinti vegyületek terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk. A hPPAR által közvetített betegségek és állapotok például a diszlipidémia, így diabetikus diszlipidémia és kevert diszlipidémia, X tünetegyüttes (amely - amint leírásunkban meghatároztuk - metabolikus tüneteket képvisel),

30 szívelégtelenség, hiperkoleszteridémia, szív-érrendszeri betegségek, így ateroszklerózis, arterioszklerózis és hipertrigliceridémia, II-típusú diabetes mellitus, I-típusú

diabetesz, inzulin rezisztencia, hiperlipidémia, gyulladások, epiteliális hiperproliferatív betegségek, így ekcéma és pszoriázis, valamint belső szervekkel és bëlrendszerrel kapcsolatos állapotok, étvágy és táplálékfelvétel szabályozása olyan egyéneknél, akik elhízásban, bulimiában vagy anorexia nervosában szenvednek. A találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak szív-érrendszeri betegségek és állapotok, így például ateroszklerózis, arterioszklerózis, hipertriglicidémia és kevert diszlipidémia kezelésére és megelőzésére.

A találmány továbbá olyan gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek a találmány szerinti vegyületeket tartalmazzák, elõnyösen gyógyszerészetileg elfogadható hígítóanyaggal vagy vivőanyaggal együtt.

A találmány továbbá a találmány szerinti vegyületek alkalmazására vonatkozik terápiás célra, különösen a humán gyógyászatban.

A találmány továbbá a találmány szerinti vegyületek alkalmazására vonatkozik hPPAR által közvetített betegségek és állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításában.

A találmány tárgya továbbá eljárás hPPAR által közvetített betegségben vagy állapotban szenvedő betegek kezelésére, amelynek során a találmány szerinti vegyületek terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány szerinti vegyület kifejezésen valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, szolvátját vagy hidrolizálható észterét értjük.

Bár a találmány tárgykörébe tartoznak a hidrolizálható észterek, elõnyösebbek azonban a savak, mivel a kísérleti adatok arra utalnak, hogy bár az észterek hasznos vegyületek, valójában az ezekből hidrolízissal képződő savak

lehetnek az aktív vegyületek. A könnyen hidrolizálódó észterek *in vivo* kísérleti körülmények között karbonsavakat képeznek. Általában a karbonsavak aktívak mind a kötési, mind a tranziens transzferációs vizsgálatokban, az észterek viszont rendszerint nem jól kötődnek, de a tranziens transzferációs vizsgálatokban aktívak, feltehetőleg a hidrolízis következtében. Előnyösek az 1-6 szénatomos alkilészterek, mint hidrolizálható észterek, ahol az alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú. Különösen előnyösek a metil- és etilészterek.

X_1 jelentése előnyösen oxigénatom.

R^1 és R^2 jelentése előnyösen metilcsoport.

R^3 jelentése előnyösen metilcsoport vagy hidrogénatom.

R^4 jelentése előnyösen hidrogénatom, vagy pedig az R^5 szubsztituenssel együtt egy hattagú cikloalkilcsoportot képez.

R^8 és R^9 jelentése előnyösen hidrogénatom.

R^5 jelentése előnyösen metilcsoport vagy hidrogénatom, vagy pedig az R^4 csoporttal együtt egy hattagú cikloalkilgyűrűt képez.

X_2 jelentése előnyösen NH-csoport.

Z jelentése előnyösen nitrogénatom.

Y jelentése előnyösen kénatom.

R^7 jelentése előnyösen CH_3-CH_2-O -fenil- vagy CH_2-O -tioféncsoport (ahol a kénatom a 2-helyzetben van).

R^6 jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált fenilcsoport. R^6 előnyösen mono- vagy diszubsztituált. Ha R^6 jelentése piridilcsoport, akkor a nitrogénatom előnyösen a 2-helyzetben van. R^6 előnyösen a para-helyzetben mono-szubsztituált, és még előnyösebben fenilcsoport. Az előnyös szubsztituens trifluormetilcsoport.

Az egyes szubsztituensek esetén az előnyös csoportokat a fentiekben általánosságban felsoroltuk, a találmány szerinti előnyös vegyületek azok, amelyekben az (I) általános képlet egyes vagy az összes szubsztituenseit az egyes szubsztituensek előnyös, még előnyösebb és legelőnyösebb csoportjaiból választjuk ki. A találmány tárgykörébe tartoznak tehát az előnyös, még előnyösebb és a legelőnyösebb csoportokból választott kombinációk.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen hPPAR agonisták. Az (I) általános képletű hPPAR agonisták lehetnek csak egyetlen ("szelektív agonisták"), két PPAR altípus agonistái ("kettős agonisták"), vagy pedig mindhárom altípus agonistái ("pán-agonisták"). Az "agonista", "aktiváló vegyület" vagy "aktivátor" kifejezéseken olyan vegyületeket értünk, amelyek pK_i értéke legalább 6,0, előnyösen legalább 7,0 az illető PPAR-re, például hPPAR-deltára nézve az alábbiakban ismertetett kötési vizsgálatban, és amelyek az illető PPAR esetén legalább 50% aktiválást érnek el a megfelelő pozitív kontrollhoz képest az alábbiakban ismertetett transzfekciós vizsgálatokban, 10^{-5} mol/l vagy ennél kisebb koncentrációban. A találmány szerinti vegyületek még előnyösebben 50% aktiválást mutatnak legalább egy humán PPAR esetén a megfelelő transzfekciós vizsgálatban, 10^{-6} mol/l vagy ennél kisebb koncentrációban. A találmány szerinti vegyületek még ennél is előnyösebben 50% aktiválást mutatnak legalább egy humán PPAR esetén a megfelelő transzfekciós vizsgálatban, 10^{-7} mol/l vagy ennél kisebb koncentrációban.

A vegyületek előnyösen hPPAR-alfa agonisták.

Az (I) általános képletű vegyületek legelőnyösebben szelektív hPPAR-alfa agonisták. A "szelektív hPPAR-alfa agonista" kifejezésen olyan hPPAR-alfa agonistákat értünk, amelyek EC_{50} értéke a PPAR-alfára nézve legalább tízszer kisebb, mint a PPAR-gammára vagy PPAR-deltára vonatkozó

EC₅₀ értékei. Az ilyen szelektív vegyületeket "tízszeresen szelektív" vegyületeknek nevezzük. Az EC₅₀ értékeket az alábbiakban ismertetett transzfekciós vizsgálatoknál adjuk meg, és jelentése az a koncentrációérték, amelynél egy vegyület maximális aktivitásának 50%-át éri el. Legelőnyösebben a vegyületek százszorosnál nagyobb mértékben szelektív hPPAR-alfa agonisták.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek a következők:

- 10 2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-fenoximetil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav-etilészter,
2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-fenoximetil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav,
- 15 2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-tiofén-2-ilmetil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav-etilészter,
2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-tiofén-2-ilmetil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav,
- 20 2-metil-2-{5-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-iloxi}propionsav-etilészter,
2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]etil}fenoxi]propionsav-etilészter.
- 25

Még előnyösebb vegyület a következő:

- 2-metil-2-[5-{{(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-iloxi}propionsav.
- 30

A legelőnyösebb vegyület a következő:

- 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]etil}fenoxi]propionsav.

A fent felsorolt előnyös vegyületek szelektív hPPAR-alfa agonisták.

A szakterületen jártas szakemberek számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületekben sztereocentrumok fordulnak elő. Ennek megfelelően a találmány tárgykörébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges sztereoizomerjei, és nemcsak a racém vegyületek, hanem az összes egyedi izomer, racém, dúsított vagy tisztított formában is. Amennyiben egy (I) általános képletű vegyületre egyetlen enantiomer formában van szükség, ezt vagy a végtermék rezolválásával, vagy pedig sztereospecifikus szintézissel kaphatjuk meg, optikailag aktív katalizátor vagy katalizátorrendszer és optikailag aktív ligandumok vagy izomer szempontból tiszta kiindulási anyagok vagy bármilyen alkalmas intermedier felhasználásával. A végtermék, egy intermedier vagy a kiindulási anyagok rezolválását végezhetjük bármilyen alkalmas ismert módszerrel. Ilyen módszereket ismertetnek például a következő irodalmi helyeken: E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (Mograw Hill, 1962) és S.H. Wilen, Tables of Resolving Agents. Ezenkívül, ha az (I) általános képletű vegyületek tautomer formában is létezhetnek, a találmány tárgykörébe tartoznak az ilyen vegyületek összes tautomer formái. Közélebről a találmány szerinti előnyös vegyületek közül több esetén az a szénatom, amelyhez R^1 és R^5 kapcsolódik, királis centrum. Néhány ilyen királis vegyületnél a különböző PPAR-receptorokra nézve az aktivitás eltérő az S- és R-izomerek esetén. Hogy ezen izomerek közül melyik előnyös, a vegyület adott felhasználási területétől függ. Más szóval még ugyanazon vegyület esetén is lehetséges, hogy az S-izomer előnyös bizonyos felhasználások esetén, míg az R izomer előnyös más esetekben.

A szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló az is, hogy a találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik formájában alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek fiziológiásan

5 elfogadható sói a gyógyszerészetileg elfogadható szervesetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal alkotott szokásos sók, valamint kvaterner ammónium-származékokkal alkotott addíciós sók. Ilyenek például közelebbről a következő savakkal alkotott sók: sósav, hidrogénbromid, kénsav, fosz-

10 forsav, salétromsav, perklórsav, fumársav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, hangyasav, tejsav, maleinsav, borkősav, citromsav, palmoinsav, malonsav, hidroximaleinsav, fenilecetsav, glutaminsav, benzoésav, szalicilsav, fumársav, toluolszulfonsav, metánszulfonsav,

15 naftalin-2-szulfonsav, benzolszulfonsav, hidroxinaftoinsav, hidrogénjodid, almasav, szteroinsav, tanninsav stb. Más savak, például az oxálsav, maguk gyógyszerészetileg nem elfogadhatók, azonban alkalmazhatók olyan sók előállítására, amelyek intermedierként alkalmazhatók a találmány szerinti

20 vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállításában. Bázisos sók lehetnek például nátrium-, lítium-, kálium-, magnézium-, alumínium-, cinksók, valamint N,N'-dibenziletíléndiamin-, klórprokain-, kolin-, dietanolamin-, etíléndiamin-, N-metilglukamin- és prokainsó. Az alábbiak-

25 ban a találmány szerinti vegyület kifejezésen ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóit és szolvátjait is értjük.

A találmány szerinti vegyületeket és gyógyszerészetileg elfogadható származékaikat gyógyszerkészítmények formájában adagolhatjuk. Az ilyen készítményeket szokásos módon

30 állítjuk elő, melynek során a találmány szerinti vegyületeket egy vagy több fiziológiásan elfogadható vivőanyaggal vagy hígítóanyaggal keverjük.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk nyers vegyszerek formájában is, azonban előnyösebb gyógyszerkészítményben hatóanyagként adagolni. A vivőanyagoknak elfogadhatóaknak kell lenniük olyan értelemben, hogy legyenek
5 kompatibilisek a készítmény többi komponensével és ne legyenek károsak a befogadó szervezetre nézve.

Ennek megfelelően a találmány olyan gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy
10 szolvátját tartalmazzák, egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal és adott esetben más terápiás és/vagy profilaktikus komponenssel együtt.

A készítmények lehetnek orális, parenterális (így szubkután, például injekciós vagy depo-tabletta, intrader-
15 mális, intratekális, intramuszkuláris, például depo vagy intravénás), rektális vagy topikális (például dermális, bukkális és nyelv alatti) adagolásra alkalmasak, azonban a legalkalmasabb adagolási mód a befogadó személy állapotától és adott rendellenességétől függ. A készítményeket előnyö-
20 sen egységdózis formájában készíthetjük el, bármilyen a gyógyszergyártás terén ismert módszerrel. A módszerek egyik lépése során a vegyületeket (hatóanyagot) a vivőanyaggal kombináljuk, amely utóbbi egy vagy több kiegészítő kompon-
25 ent képvisel. A készítményeket általában úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egyenletesen elkeverjük a folyékony vivőanyagokkal vagy finoman eloszlatott szilárd vivőanya-
gokkal vagy mindkettővel, majd kívánt esetben a terméket a kívánt formába alakítjuk.

Az orális adagolásra szánt készítmények elkészíthetők
30 különálló egységek, így például kapszulák, tasakok vagy tabletták formájában (például rágható tabletták, különösen gyermekgyógyászati céllal), amelyek a hatóanyag előre meg-
határozott mennyiségét tartalmazzák; por vagy granulátum

formájában; vizes folyadékkal vagy nem-vizes folyadékkal készített oldat vagy szuszpenzió formájában; olaj-a-vízben típusú vagy víz-az-olajban típusú emulzió formájában. A hatóanyag bolus, szirup vagy paszta formájában is kiszerelhető.

A tablettákat készíthetjük sajtolással vagy öntéssel, adott esetben egy vagy több kiegészítő segédanyaggal. A sajtolott tablettákat úgy állíthatjuk elő, hogy a szabadon folyó formában, például por vagy granulátum formájában levő hatóanyagot, adott esetben más szokásos hígítóanyaggal együtt alkalmas sajtológéppel tablettává sajtoljuk. Hígítóanyagként alkalmazhatunk például kötőanyagokat (például szirupokat, akácmézgát, zselatint, szorbitot, tragakantot, keményítő vagy polivinil-pirrolidon kötőanyagot), töltőanyagokat (például laktózt, szacharózt, mikrokristályos cellulózt, kukoricakeményítőt, kalcium-foszfátot vagy szorbitot), lubrikánsokat (például magnézium-sztearátot, sztearinsavat, talkumot, polietilén-glikolt vagy szilícium-oxidot), dezintegrálószereket (például burgonyakeményítőt vagy nátrium-keményítő-glikolátot), valamint nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot. Az öntött tablettákat úgy állíthatjuk elő, hogy a porított vegyület és egy inert folyékony hígítószer keverékét alkalmas berendezésben öntéssel alakítjuk. A tablettákat adott esetben bevonattal láthatjuk el, vagy pedig olyan formában készítjük, amely a hatóanyag lassú vagy szabályozott leadását biztosítja. A tabletták bevonását ismert módszerrel végezhetjük.

A találmány szerinti vegyületeket kiszerelhetjük orális adagolásra szánt folyékony készítmények, például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek formájában is. Ezenkívül a vegyületek kiszerelhetők száraz formában is, amelyeket adagolás előtt vízzel vagy más alkalmas vivőanyaggal keverünk. Az ilyen folyékony

készítmények tartalmazhatnak szokásos komponenseket, így például szuszpendálószereket, például szorbit szirupot, metil-cellulózt, glükózt/cukorszirupot, zselatint, hidroxietil-cellulózt, karboximetil-cellulózt, alumínium-sztearát
5 gélt vagy hidrogénezett étkezési zsíradékokat; emulgeálószereket, például lecitint, szorbitán-monooleátot vagy akácmézgát; nem-vizes vivőanyagokat (amelyek közé az étkezési olajok tartozhatnak), például mandulaolajat, frakcionált kókuszolajat, olajos észtereket, propilén-glikolt vagy
10 etil-alkoholt; konzerválószereket, például metil- vagy propil-p-hidroxibenzoátot vagy szorbinsavat. Az ilyen készítmények formulálhatók kúpok formájában is, amelyek tartalmazhatnak például szokásos kúp alapanyagokat, például kakaóvaját vagy más glicerideket.

15 Parenterális adagolásra szánt készítmények közé tartoznak a vizes vagy nem-vizes steril injekciós oldatok, amelyek tartalmazhatnak antioxidánsokat, puffereket, baktériosztatikumokat és olyan oldott anyagokat, amelyek a készítményt a befogadó vérével izotóniássá teszik; vizes vagy
20 nem-vizes steril szuszpenziók, amelyek szuszpendálószereket és sűrítőszerket tartalmazhatnak.

A készítményeket egységdózist vagy több dózist tartalmazó konténerekben, például lezárt ampullákban vagy fiolákban szerelhetjük ki, és tárolhatjuk fagyasztva szárított
25 (liofilizált) formában, amelyhez csak steril folyékony vivőanyagot, például injekciós vizet kell adni közvetlenül az adagolás előtt. Az adagolásakor készített injekciós oldatok vagy szuszpenziók készíthetők steril porokból, granulátumokból és az előbbieken ismertetett tablettákból.

30 A rektális adagolásra szánt készítmények előállíthatók kúpok formájában, szokásos vivőanyagok, például kakaóvaj, keményített zsír vagy polietilén-glikol segítségével.

A szájban helyileg adagolandó készítmények, a bukkális vagy nyelv alatti tabletták közé tartoznak az olyan tabletták, amelyekben a hatóanyag ízesített alapanyagban, például szacharózt és akácmézgát vagy tragakantot tartalmazó alapanyagban van jelen, valamint az olyan pasztillák, amelyekben a hatóanyag olyan alapanyagban van jelen, amely zselatint és glicerint vagy szacharózt és akácmézgát tartalmaz.

A vegyületek formulálhatók depo-készítmények formájában is. Az ilyen hosszan ható készítmények adagolhatók implantátum (például szubkután vagy intramuszkuláris implantátum) vagy intramuszkuláris injekció formájában, így a vegyületek formulálhatók például alkalmas polimer vagy hidrofób anyagok (például alkalmas olajjal készült emulzió) vagy ioncserélő gyanták segítségével, vagy pedig nehezen oldódó származékok, például nehezen oldódó só formájában.

A fentiekben említett komponensek mellett a készítmények tartalmazhatnak továbbá más olyan ismert ágenseket is, amelyek az adott készítménytípusban általánosan ismertek, ilyenek például az orális adagolásra szánt készítményekben az ízesítőanyagok.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy kezelés alatt a megállapított betegségek vagy tünetek megelőzését és kezelését értjük. Nyilvánvaló továbbá, hogy a kezelés során alkalmazandó találmány szerinti vegyület mennyisége a kezelendő állapot természetétől, valamint a kezelendő beteg állapotától és korától függ, és mennyiségét a kezelőorvos vagy állatorvos határozza meg. Az alkalmazott dózis felnőtt ember esetén általában naponta 0,02-5000 mg, előnyösen 1-1500 mg. A kívánt mennyiséget adagolhatjuk egyetlen dózis formájában, vagy pedig alkalmas időközökben, például naponta kétszer, háromszor, négyszer vagy többször adagolt rész-dózis formájában. A találmány szerinti készítmények

0,1-99 tömeg%, előnyösen tabletták és kapszulák esetén 30-95 tömeg%, folyékony készítmények esetén 3-50 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk más terápiás ágensekkel, például sztatinokkal és/vagy más lipidszintcsökkentő hatóanyagokkal, például NTP-inhibitorokkal és LDLR-szabályozó szerekkel együtt. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók továbbá antidiabetikus ágensekkel, például metforminnal, szulfonil-karbamidokkal és/vagy PPAR-gamma agonistákkal (például tiazolidin-dionokkal, például Pioglitazone és Rosiglitazone) együtt. A találmány szerinti vegyületek kombinálhatók továbbá vérnyomáscsökkentő ágensekkel, például kalcium-csatorna agonistákkal és ACE-inhibitorokkal. A találmány tehát kiterjed az (I) általános képletű vegyületek és további terápiás ágensek kombinációjára is, a hPPAR-alfa közreműködésével kialakult betegségek kezelésében.

Ha a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket más terápiás ágenssel kombináljuk, az adagolás történhet egymás után vagy párhuzamosan bármely alkalmas módon.

Az említett kombinációk gyógyszerkészítmények formájában biztosíthatók, és az ilyen gyógyszerkészítmények, amelyek tartalmazzák a fenti kombinációkat, adott esetben alkalmas gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyaggal vagy hígítóanyaggal együtt, szintén a találmány tárgykörébe tartoznak. Az ilyen kombinációk egyes komponensei adagolhatók egymás után vagy párhuzamosan, különálló vagy kombinált gyógyszerkészítmények formájában.

Ha a kombinációt ugyanazon készítmény formájában adagoljuk, nyilvánvaló, hogy a két vegyületnek stabilnak és egymással, valamint a készítmény többi komponensével összeférhetőnek kell lennie. Ha a kombináció komponenseit külön-

állóan készítjük el, ezek bármilyen ismert készítmény formájában előállíthatók.

Ha a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket egy, ugyanazon hPPAR által közvetített betegség ellen hatékony második terápiás ágenssel kombinálva alkalmazuk, az egyes vegyületek dózisa különbözhet az illető vegyület egyedüli alkalmazásakor szükséges dózissal. A megfelelő dózist szakember megállapíthatja.

A találmány szerinti vegyületek általánosan előállíthatók peptidkapcsolási reakcióval, amelynek során (A) általános képletű vegyületet egy (B) általános képletű vegyülettel kapcsolunk. A szintézis során a savcsoportot R védőcsoporttal blokkolhatjuk. R jelentése előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely hidrolízissel eltávolítható, így az (I) általános képletű savat kapjuk, vagy pedig amennyiben könnyen hidrolizálható, a kapott észtert adagolhatjuk.

Az (A) és (B) általános képletű vegyületek kereskedelemben kaphatók, vagy pedig az alábbiakban ismertetett módszerekkel analóg módon előállíthatók.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

1. intermedier (1) képletű vegyület

35,3 g (27,7 ml, 0,21 mol) etil-2-klóracetoacetát és 44 g (0,21 mol) 4-(trifluormetil)tiobenzamid 300 ml etanollal készült oldatát egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A végterméket (1. intermedier) minimális mennyiségű metanolból átkristályosítjuk, így 40 g (59%) terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,10 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

2. intermediér (2) képletű vegyület

15,75 g (50 mmol) 1. intermediér 250 ml szén-tetra-
kloriddal készült oldatához hozzáadunk 1,96 g (11 mmol)
NBS-t. A kapott szuszpenzióhoz hozzáadunk 1 g AIBN-t, és az
5 elegyet 3 óra hosszat 80 °C-on melegítjük, majd leszűrjük
és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 500 ml diklór-
metánnal felvesszük, és 100 ml konyhasóoldattal mossuk. A
szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szá-
razra pároljuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiásan
10 tisztítjuk, eluálószer diklórmétán és ciklohexán 40:60 tér-
fogatarányú elegye, így a cím szerinti terméket 73%-os ki-
hozattal kapjuk. GC/MS: m/z: 393-395.

3. intermediér (3) képletű vegyület

394 mg (1 mmol) 2. intermediér 25 ml acetonnal ké-
15 szült oldatához hozzáadunk 100 mg (1,1 mmol) fenolt és
355 mg (1,1 mmol) cézium-karbonátot. A kapott elegyet 12
óra hosszat 50 °C-on melegítjük, majd leszűrjük és vákuum-
ban bepároljuk. A kapott maradékot 100 ml diklórmétánnal
felvesszük és 10 ml 0,1 mol/l-es nátrium-hidroxiddal mos-
20 suk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szárazra
pároljuk, így a cím szerinti terméket 94%-os kihozattal
fehér szilárd anyag formájában kapjuk. ¹H-NMR (CDCl₃) δ:
8,05 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,9
(t, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

4. intermediér (4) képletű vegyület

1 g (2,5 mmol) 2. intermediér 50 ml DME-vel készült
oldatához nitrogénatmoszférában hozzáadunk 87 mg (0,075
mmol) Pd(PPh₃)₄-t. Az elegyet 50 °C-on 20 percig melegítjük,
majd hozzáadjuk 480 mg (3,75 mmol) 2-tienil-bórsav 20 ml
30 etanol és 20 ml DME elegyével készült oldatát, majd 5 ml
2 mol/l-es nátrium-karbonát-oldatot. Az elegyet 50 °C-on 18
óra hosszat keverjük, majd 3x150 ml diklórmétánnal extra-

háljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A vékonyrétegkromatográfiás és az $^1\text{H-NMR}$ ellenőrzés azt mutatja, hogy még maradék 3. intermedier kiindulási anyag van jelen. A nyers
5 terméket 10 ml DMF-ben 1 g (1-1,5 mmol/g, Argonaut) PS-tri-fenilfoszfínnal egy éjszakán át keverjük, így a bromid-származékot lekötjük. Ezután az elegyet leszűrjük és vákuumban bepároljuk, így a cím szerinti terméket 33%-os kihozattal halvány sárga olaj formájában kapjuk. GC/MS:
10 m/z: 397.

5. intermedier (5) képletű vegyület

1 ekvivalens (Acros) 4-metoxi-3-metilbenzaldehyd 150 ml etanollal készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,6 ekvivalens $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$ -t, 3 ekvivalens nátrium-acetát 150 ml vízzel készült oldatát, és a reakcióelegyet
15 két óra hosszat keverjük. Ezután az etanolt ledesztilláljuk, a maradékot 3x50 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk, így a cím
20 szerinti terméket 93%-os kihozattal fehér szilárd anyag formájában kapjuk. Op.: 71-73 °C.

6. intermedier (6) képletű vegyület

1 ekvivalens 5. intermedier 200 ml metanollal készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 6 ekvivalens
25 HCO_2NH_4 -t, 0,01 ekvivalens szénhordozós palládiumot és molekulaszűrőt. Ezután a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 18 óra hosszat forraljuk, majd Celiten leszűrjük, szárazra pároljuk, és 1 mol/l-es sósavval kezeljük. A vizes fázist diklórmetánnal mossuk, szűrjük és pH-ját >14 értékre
30 állítjuk, majd 3x50 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk, így a cím szerinti

terméket 46%-os kihozattal olaj formájában kapjuk. MS:
m/z: 151.

7. intermedier (7) képletű vegyület

1 ekvivalens 6. intermedier fölös mennyiségű 40%-os
5 vizes hidrogén-bromiddal (Aldrich) készült oldatát vissza-
folyató hűtő alatt 18 óra hosszat forraljuk. Ezután a reak-
cióelegyet szárazra pároljuk, így a cím szerinti terméket
97%-os kihozattal szürke szilárd anyag formájában kapjuk
(hidrobromidsó). Op.: 235-237 °C.

10 **8. intermedier** (8) képletű vegyület

1 ekvivalens 7. intermedier 300 ml diklórmétánnal ké-
szült oldatához 0 °C-on hozzáadunk 3 ekvivalens trietil-
amint, majd cseppenként 0,95 ekvivalens Boc-anhidrid 50 ml
diklórmétánnal készült oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk
15 szobahőmérsékletre melegedni, majd 18 óra hosszat keverjük.
Ezután 1 mol/l-es sósavat adunk hozzá, és 3x100 ml diklór-
metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat ví-
zel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az ol-
dószeret csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így a cím sze-
20 rintti terméket 96%-os kihozattal fehér szilárd anyag for-
májában kapjuk. Op.: 105-107 °C.

9. intermedier (9) képletű vegyület

1 ekvivalens 8. intermedier 150 ml DMF-fel készült
oldatához hozzáadunk 3 ekvivalens kálium-karbonátot, és az
25 elegyet 70 °C-ra melegítjük. Ezután cseppenként hozzáadunk
1,3 ekvivalens etil-2-bróm-2-metil-propionátot, és az ele-
gyet 70 °C-on 72 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet
jégre öntjük, és 3x150 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az
egyesített szerves fázisokat 0,5 mol/l-es nátrium-hid-
30 roxiddal, majd vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárít-
juk, majd szűrjük és szárazra pároljuk, így a cím szerinti
terméket 69%-os kihozattal olaj formájában kapjuk. ¹H-NMR

(CDCl₃) δ : 7,05 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,25 (q, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (t, 3H).

10. intermedier (10) képletű vegyület

5 1 ekvivalens 9. intermedier 10 ml diklórmétánnal készült oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 7 ekvivalens trifluor-ecetsavat, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. Ezután szárazra pároljuk, telített kálium-karbonát-oldattal kezeljük, és 3x150 ml
10 diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk, így a cím szerinti terméket 82%-os kihozattal olaj formájában kapjuk. 7,00 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,85 (bs, 2H),
15 1,50 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).

11. intermedier (11) képletű vegyület

50 g (0,33 mol) 4-hidroxi-3'-metil-acetofenon 1,5 liter acetonnal készült oldatához hozzáadunk 216,9 g (0,66 mol) cézium-karbonátot. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt
20 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 97 ml (0,66 mol) etil-2-bróm-izobutirátot, és visszafolyató hűtő alatt tovább forraljuk. Az előbbi mennyiségű cézium-karbonát és etil-bróm-izobutirát adagolását kétszer ismételjük, míg a reakció végbe nem megy. Ezután az elegyet leszűrjük, és szárazra pároljuk, a maradékot 2 liter diklórmétánban felvesszük,
25 és 3x500 ml vízzel mossuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, így a cím szerinti terméket 87%-os kihozattal barna olaj formájában kapjuk. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,71 (s, 1H),
30 7,61 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,15 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,15 (t, 3H).

12. intermedier (12) képletű vegyület

7,55 g (28,6 mmol) 11. intermedier oldatához hozzáadjuk 3,2 g (45,76 mmol) hidroxil-amin-hidroklorid és 7 g (85,8 mmol) nátrium-acetát 75 ml vízzel készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 6 óra hosszat keverjük, majd az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot 500 ml diklórmétánnal felvesszük, és 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk, így a cím szerinti terméket 96%-os kihozattal olaj formájában kapjuk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,15 (q, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,55 (s, 6H), 1,15 (t, 3H).

13. intermedier (13) képletű vegyület

7,7 g (27,6 mmol) 12. intermedier 150 ml metanollal készült oldatához nitrogénatmoszférában hozzáadunk 10,4 g (166 mmol) ammónium-formiátot és 700 mg 10 tömeg%-os szénhordozós palládiumot. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 24 óra hosszat hevítjük, majd Celiten leszűrjük. A szűrletet 100 ml metanollal mossuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot 250 ml diklórmétánnal és 250 ml 1 mol/l-es sósavval felvesszük. A vizes fázist elválasztjuk, és pH-ját 35 tömeg%-os nátrium-hidroxiddal 14 értékre állítjuk, majd 300 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk, így a cím szerinti terméket 57%-os kihozattal szintelen olaj formájában kapjuk. MS: m/z: 265.

14. intermedier (14) képletű vegyület

20 g (0,125 mol) 6-hidroxi-1-tetralon és 28 g (0,2 mol) kálium-karbonát 250 ml metil-izopropil-ketonnal készült elegyét 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután hozzáadunk 20 ml (0,13 mol) etil-bróm-izobutirátot, és az elegyet keverés közben visszafolyató hűtő alatt 10 óra hosszat forraljuk. Ezután az elegyet leszűrjük, bepároljuk,

vízzel kezeljük és dietiléterrel extraháljuk. Az éteres fázist híg nátrium-hidroxiddal és vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így a cím szerinti terméket 42%-os kihozattal olaj formájában kapjuk.

5 MS: m/z: 276.

15. intermedier (15) képletű vegyület

2 g (7,2 mmol) 24. intermedier 50 ml etanollal készült oldatához hozzáadjuk 1 g (15 mmol) hidroxilamin-hidroklorid 5 ml vízzel készült oldatát, majd 1,2 g (15 mmol) nátrium-acetátot. Az elegyet keverés közben 16 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk, és a maradékot vízzel forraljuk, az így kapott olaj állás közben kristályosodik. A kapott kristályos terméket leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk, így a cím szerinti terméket 85%-os kihozattal krémszínű kristályok formájában kapjuk. Op.: 80 °C. MS: m/z: 291.

16. intermedier (16) képletű vegyület

1,6 g (5,5 mmol) 15. intermedier 100 ml etanollal készült elegyéhez hozzáadunk 0,2 g 10 tömeg%-os szénhordozós palládiumot, és az elegyet egy Parr-készülékben 50 °C-on 16 óra hosszat 3000 kPa nyomáson hidrogénezzük. Ezután az elegyet Celiten leszűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk, így a cím szerinti terméket 79%-os kihozattal olaj formájában kapjuk. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,15 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,9 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,5 (s, 6H), 1,2 (t, 3H).

1. általános eljárás etil-észterek hidrolizálása

1 mmol etil-észter 50 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 3 ekvivalens 1 mol/l-es nátrium-hidroxidot, és az elegyet egy éjszakán át 60 °C-on melegítjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, 1 mol/l-es sósavval

megsavanyítjuk és 3x25 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A szilárd maradékot dietiléterrel trituraljuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, így a kívánt végterméket kapjuk.

17. intermedier (17) képletű vegyület

Az 1. intermediert az 1. általános eljárás szerinti módon feldolgozzuk, így a cím szerinti terméket 89%-os kihozattal fehér szilárd anyag formájában kapjuk. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13,55 (bs, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 2,75 (s, 3H).

18. intermedier (18) képletű vegyület

A 3. intermediert az 1. általános eljárás szerint feldolgozzuk. Miután az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítottuk, a maradékot sósavval kezeljük, a szilárd terméket összegyűjtjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk, így a cím szerinti terméket 86%-os kihozattal fehér por formájában kapjuk. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,05 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,9 (t, 1H), 5,45 (s, 2H).

19. intermedier (19) képletű vegyület

330 mg (0,85 mmol) 4. intermediert az 1. általános eljárás szerint feldolgozunk. Miután az etanolt csökkentett nyomáson eltávolítottuk, a maradékot 150 ml etil-acetáttal felvesszük, a vizes fázis pH-ját 1 mol/l-es sósavval 1 értékre állítjuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer diklórmétán és metanol 85:15 térfogatarányú elegye, így a cím szerinti terméket 98%-os kihozattal piszkosfehér szilárd anyag formájában kapjuk.

MS (AP+): 369,88 (M+1).

2. általános eljárás (A) és (B) általános képletű intermedierek peptidkapcsolása

1 ekvivalens (B) általános képletű intermedier 75 ml diklórmétánnal készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,1 ekvivalens HOBt-t, 1,1 ekvivalens EDC-t és 3 ekvivalens trietilamint. A kapott elegyhez hozzáadjuk az (A) általános képletű intermediert és az elegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet 1 mol/l-es sósavval, 1 mol/l-es nátrium-hidroxiddal és kétszer vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A kapott nyers terméket szükség esetén kromatográfiásan vagy kristályosítással tisztítjuk, így a végterméket kapjuk.

3. általános eljárás (A) és (B) általános képletű intermedierek peptidkapcsolása

1 ekvivalens (B) általános képletű intermedier 25 ml DMF-fel készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,1 ekvivalens HATU-t, 1 ekvivalens (A) általános képletű intermediert és 2 ekvivalens trietilamint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, majd vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot 200 ml diklórmétánnal felvesszük, majd 50 ml konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A kapott nyers terméket szükség esetén kromatográfiásan kristályosítással tisztítjuk, így a kívánt végterméket kapjuk.

1. példa

2-Metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]etil}fenoxi]propionsav-
etilészter (I-1) általános képletű vegyület

A 22. intermediert és az 5. intermediert a 3. általános eljárás szerinti módon reagáltatjuk, így a cím szerinti

terméket 94%-os kihozattal fehér szilárd anyag formájában kapjuk. Kromatográfiás tisztításban eluálószer diklórmetán és etil-acetát 93:7 térfogatarányú elegye. Op.: 116 °C. MS (AP+): 535,35 (M+1).

5 2. példa

2-Metil-2-[3-metil-4-(1-{[4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]etil}fenoxi]propionsav

(I-2) általános képletű vegyület

Az 1. példa szerinti vegyületet az 1. általános eljárás szerinti módon dolgozzuk fel. A kapott terméket kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer diklórmetán és metanol 95:5 térfogatarányú elegye, így a cím szerinti terméket toluolból történő átkristályosítás után 63%-os kihozattal fehér szilárd anyag formájában kapjuk. MS (AP-): 505,1

15 (M-1).

3. példa

2-Metil-2-[5-{[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-iloxi]-propionsav-etilészter (I-3) általános képletű vegyület

A 19. intermediert és a 2. intermediert a 2. általános eljárás szerinti módon reagáltatjuk, így a cím szerinti terméket acetonitrilből történt átkristályosítás után 74%-os kihozattal fehér szilárd anyag formájában kapjuk. Op.: 142 °C.

25 4. példa

2-Metil-2-[5-{[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-iloxi]-propionsav

A 3. példa szerinti módon kapott terméket az 1. általános eljárás szerinti módon feldolgozzuk. A cím szerinti terméket acetonitrilből történt átkristályosítás után

30

67%-os kihozattal fehér por formájában kapjuk. Op.: 158-160 °C.

5. példa

2-Metil-2-[3-metil-4-([4-fenoximetil-2-[4-trifluormetil-
5 fenil]tiazol-5-ilkarbonil)amino]metil}fenoxi]propionsav-
etilészter (I-4) általános képletű vegyület

A 19. intermediert és az 5. intermediert a 2. általános eljárás szerinti módon reagáltatjuk, így a cím szerinti terméket 66%-os kihozattal sárga olaj formájában kapjuk.
10 Kromatográfiás eluálószer ciklohexán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegye. MS (AP-): 611,2 (M-1). MS (AP+): 613,1 (M+1).

6. példa

2-Metil-2-[3-metil-4-([4-fenoximetil-2-[4-trifluormetil-
15 fenil]tiazol-5-ilkarbonil)amino]metil}fenoxi]propionsav
(I-6) általános képletű vegyület

Az 5. példa szerinti módon kapott terméket az 1. általános eljárás szerinti módon feldolgozzuk. A kapott terméket kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer diklórmetán
20 és metanol 96:4 térfogatarányú elegye, így a cím szerinti terméket hexánból történő átkristályosítás után 57%-os kihozattal halványsárga por formájában kapjuk. Op.: 146 °C. MS (AP-): 583,1 (M-1). MS (AP+): 585 (M+1).

7. példa

2-Metil-2-[3-metil-4-([4-tiofén-2-ilmetil-2-[4-trifluor-
25 metilfenil]tiazol-5-ilkarbonil)amino]metil}fenoxi]propion-
sav-etilészter (I-7) általános képletű vegyület

A 7. intermediert és a 19. intermediert a 3. általános eljárás szerinti módon reagáltatjuk, így a cím szerinti
30 terméket 49%-os kihozattal színtelen gumyszerű termék formájában kapjuk. Kromatográfiás eluálószer diklórmetán és

etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegye. MS (AP-): 601,03 (M-1). MS (AP+): 602,92 (M+1).

8. példa

5 2-Metil-2-[3-metil-4-{{(4-tiofén-2-ilmetil-2-[4-trifluor-
metilfenil]tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propion-
sav (I-8) általános képletű vegyület

A 7. példa szerinti terméket az 1. általános eljárás szerinti módon feldolgozzuk. A kapott terméket kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer diklórmétán és metanol 95:5
10 térfogatarányú elegye, így a cím szerinti terméket hexán és toluol elegyéből egymás után történő átkristályosítás után 23%-os kihozattal fehér por formájában kapjuk. Op.: 147 °C. MS (AP-): 573,1 (M-1).

Kötési vizsgálat

15 A vegyületeket Scintillation Proximity Assay (SPA) elnevezésű vizsgálatban hPPAR-gammához, hPPAR-alfához és PPAR-deltához való kötődési képességükre nézve vizsgáltuk. A PPAR ligandumkötő domént (LBD) *E. coli*-ban expresszáltattuk poliHis nyúlvánnyal ellátott fúziós protein formájában, majd tisztítottuk. Az LBD-t azután biotin-jelzéssel láttuk el, és streptavidinnal módosított szcintillációs proximitás gyöngyökön immobilizáltuk. A gyöngyöket azután a megfelelő radioligandum konstans mennyiségével
20 [³H-BRL 49653 a PPAR-gammához; radiojelzett 2-{4-[2-(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-diflurfenil)ureido)etil]fenoxi}-2-metilbutánsav a hPPAR-alfához (lásd: WO 00/08002); és jelzett GW 2433 a PPAR-deltához {e ligandum szerkezetét és szintézisét illetően lásd: Brown P. J. et al., *Chem. Biol.*, 4:909-918 (1997)}], valamint a tesztvegyület változó koncentrációival inkubáltuk, majd kiegyenlítődes után a gyöngyökhöz kötődött radioaktivitást szcintillációs számlálóval
30 mértük. A nem-specifikus kötődés mértékét - amelyet az

50 $\mu\text{mol/l}$ megfelelő nem-jelzett ligandumot tartalmazó kontroll-mélyedések alapján határoztunk meg - levontuk az egyes pontoknál kapott adatokból. Minden tesztvegyület esetén felvettük a ligandum-koncentráció függvényében mért megkötött radioligandum CPM-értékek sorozatát, és a látszólagos K_i értékeket az adatok nemlineáris legkisebb illeszkedő négyzetéből számoltuk, egyszerű kompetitív kötődést feltételezve [a végzett vizsgálat részletes ismertetését lásd: Blanchard S. G. et al.: „Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain”, *Anal. Biochem.*, 257:112-119 (1998)]

Transzfekciós vizsgálat

(i) 2-(2-Metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil]szulfanil]fenoxi)ecetsav

A vegyületet a WO 02/100603 számú iratban ismertetett módon állítottuk elő, és PPAR-delta referenciaként alkalmaztuk az alábbi transzfekciós vizsgálatban.

(ii) 2-Metil-[4-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-il-karbonil)amino]metil]fenoxi]propionsav

A vegyületet a WO 02/140207 számú iratban ismertetett módon állítottuk elő, és PPAR-alfa referenciaként alkalmaztuk az alábbi transzfekciós vizsgálatban.

(a) intermedier (a) képletű vegyület

A következő irodalmi helyen ismertetett módon járunk el [Stout D.M., *J. Med. Chem.*, 26(6) 808-13 (1983)]. 25 g (0,18 mol, Aldrich gyártmány) 4-metoxibenzil-amint hozzáadunk 106 ml (0,9 mol, Aldrich gyártmány) 46 tömeg%-os vizes hidrogénbromidhoz. A reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 0 °C-ra lehűtjük és pH-ját kálium-hidroxid lassú adagolásával 7 értékre állítjuk. Ezután az elegyet körülbelül 30 percig keverjük, majd a szilárd komponenst leszűrjük és szárítjuk, majd for-

ró metanolban oldjuk, szűrjük, és a kapott oldatot lehűtjük, így 19 g (85%) (a) intermediert kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8,0 (bs, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,50 (bs, 2H).

5 **(b) intermediér** (b) képletű vegyület

35,3 g (29,7 ml), 0,21 mol etil-2-klór-acetoacetát és 44 g (0,21 mol) 4-(trifluormetil)-tiobenzamid 300 ml etanolal készült oldatát egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A végterméket minimális mennyiségű metanolból átkristályosítjuk, így 40 g (59%) (b) képletű intermediert kapunk fehér szilárd anyag formájában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,10 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

15 **(c) intermediér** (c) képletű vegyület

1,84 g (5,8 mmol) (b) intermediér THF-fel készült oldatához hozzáadunk 6 ml (6 mmol) 1 mol/l-es lítium-hidroxidot, és az elegyet körülbelül 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet 1 mol/l-es sósavval semlegesítjük, 3x100 ml etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 1,5 g (89%) (b) intermediert kapunk fehér szilárd anyag formájában. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 13,55 (bs, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 2,75 (s, 3H).

25 **(d) intermediér** (d) képletű vegyület

1 g (7 mmol) (c) intermediér diklórmétán és DMF 1:1 térfogatarányú elegyével készült oldatához hozzáadunk 565 mg (4,2 mmol, Aldrich gyártmány) HOBT-t, 800 mg (4,2 mmol, Aldrich gyártmány) EDC-t és 860 mg (7 mmol) 1. intermediert. Az elegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízzel kezeljük, és 3x100 ml diklórmétánnal

extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 mol/l-es só-savval mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így az N-szubsztituált és N,O-szubsztituált származékok keverékét kapjuk. A keveréket metanolban oldjuk és 1 mol/l-es nátrium-hidroxidot adunk hozzá, majd 18 óra hosszat 50 °C-on keverjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot diklórmétánban oldjuk, vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer diklórmétán és metanol 99:1 térfogatarányú elegye, így 610 mg (47%) cím szerinti intermediert kapunk fehér szilárd anyag formájában. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,30 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,6 (s, 3H).

15 (e) intermediér

2-metil-2-[4-{{(4-metil-2-[4-trifluorme-tilfenil]tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav-etilészter

(e) képletű vegyület

710 mg (1,81 mmol) (d) intermediér 50 ml DMF-fel készült oldatához hozzáadunk 275 mg (1,99 mmol) kálium-karbonátot, majd 280 µl (1,91 mmol, Aldrich gyártmány) etil-2-bróm-2-metil-propanátot, és az elegyet 18 óra hosszat 80 °C-on melegítjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 200 ml vízzel kezeljük, és 3x50 ml diklórmetánnal extraháljuk, az extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer diklórmétán és metanol 99:1 térfogatarányú elegye, így 680 mg (77%) cím szerinti terméket kapunk tiszta olaj formájában. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,95 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,05 (t, 1H) 4,45 (d, 2H), 4,15 (q, 2H), 2,65 (s,

3H), 1,50 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).

(f) intermediar (f) képletű vegyület

680 mg (1,39 mmol) (e) intermediar metanollal készült oldatához hozzáadunk 1,6 ml (1,6 mmol) 1 mol/l-es nátrium-
 5 hidroxidot, és az elegyet 60 °C-on 18 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és az oldószerrel ledesztilláljuk. A maradékot 1 mol/l-es sósavval kezeljük, 3x20 ml THF-fel extraháljuk, majd az oldószerrel vákuumban eltávolítjuk. Minimális mennyiségű diklórmétán és
 10 pentán elegyből 500 mg (75%) cím szerinti terméket csapunk ki. Op.: 60 és 70 °C között változik. LC/MS (m/z): 477,22 (100%, AP-), 479,12 (100%, AP+); Elemanalízis a $C_{23}H_{21}F_3N_2O_4S$ képletre: számított: 5,71 (C%), 4,56 (H%), 5,77 (N%), 6,15 (S%); talált: 57,73 C(%), 4,42 H(%), 5,85 N(%), 6,70 S%).

15 **(iii) 5-(4-[2-(Metil-piridin-2-il-amino)etoxi]benzil}tiazolidin-2,4-dion**

A vegyületet a *J. Med. Chem.*, **37**(23):3977 (1994) szakirodalmi helyen ismertetett módon állítottuk elő, és PPAR-gamma referenciaként alkalmaztuk az alábbi transz-
 20 fekción vizsgálatban.

A vegyületeket tranziens transzfekción vizsgálatban CV-1 sejtekben a PPAR altípusokat aktiváló funkcionális képességükre nézve vizsgáltuk (transzaktiválási vizsgálat). Egy korábban kialakított kiméra receptor rendszert alkalmaztunk, ami lehetővé teszi a receptor altípusok relatív
 25 transzkripciós aktivitásának összehasonlítását ugyanazon a célba vett génen, és megakadályozza, hogy az endogén receptor-aktiválás bonyolítsa az eredmények értelmezését [lásd pl.: Lehmann J. M.; Moore L. B.; SmithOliver T. A.;
 30 Wilkinson W. O.; Willson T. M.; Kliewer S. A.: „An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma)”, *J. Biol. Chem.*, **270**:12953-6 (1995)]. A rágcsáló és

humán PPAR-alfa, PPAR-gamma és PPAR-delta ligandumkötő doméneket egyenként fuzionáltattuk az élesztő transzkripciós faktor GAL4 DNS kötő-doménnel. CV-1 sejteket tranziens módon transzfektáltunk a megfelelő PPAR kiméra expressziós vektorokkal, egy riporter-konstrukcióval együtt, amely a GAL4 DNS kötőhely négy kópiáját tartalmazta, amely a szekretált placenta alkálikus foszfatáz (SPAP) és a β -galaktozidáz expresszióját szabályozza. 16 óra múlva a tápközeget 10% lipidmentesített borjúembrió-szérummal kiegészített és a tesztvegyületet megfelelő koncentrációban tartalmazó DME-re cseréltük ki. További 24 óra múlva sejtextraktumokat készítettünk, és mértük az alkálikus foszfatáz és β -galaktozidáz aktivitásra nézve. Az alkálikus foszfatáz aktivitás értékeket korrigáltuk a transzfekciós hatékonysággal, ahol belső standardként a β -galaktozidáz aktivitást használtuk fel [lásd pl.: Kliewer S. A. et al., *Cell*, **83**:813-819 (1995)]. A hPPAR-gamma vizsgálatban pozitív kontrollként rosiglitazine-t (BRL 49653) alkalmaztunk. A hPPAR-alfa vizsgálatban pozitív kontrollként 2-(2-metil-3-[3-(3-(4-ciklohexilamino)-[6-(4-fluorfenilpiperazin-1-il)][1,3,5]triazin-2-ilamino}propil]feniltio)-2-metilpropionsavat alkalmaztunk. A PPAR-delta vizsgálatban pozitív kontrollként 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-(trifluormetil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)szulfanil]fenoxi}ecetsavat alkalmaztunk.

A fenti savak 10^{-7} vagy ennél kisebb koncentrációnál legalább 50%-os mértékben aktiválták a hPPARa-t a pozitív kontrollhoz képest.

A három hPPAR altípusra vonatkozó aktivitásértékeket az alábbi táblázatban foglaltuk össze, nanomol per liter értékekben kifejezve.

Péllda	EC ₅₀ hPPAR- α	EC ₅₀ hPPAR- δ	EC ₅₀ hPPAR- γ
2	1,7	190	870
4	10	8600	2224
6	10	1130	10000
8	17	250	1710

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, farmakológiailag elfogadható sóik, szolvátjaik és hidrolizálható észtereik, a képletben

- 5 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R^1 és R^2 a szénatommal együtt kapcsolódnak 3-5-tagú cikloalkilgyűrűt képeznek,

X_1 jelentése oxigén- vagy kénatom,

- 10 R^3 , R^4 , R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, metilcsoport vagy metoxycsoport,

R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R^4 és R^5 együttesen 3-6-tagú cikloalkilgyűrűt képez,

- 15 X_2 jelentése $NH-$, $-NCH_3$ képletű csoport vagy oxigénatom,

Y és Z közül az egyik jelentése nitrogénatom, a másiké pedig oxigén- vagy kénatom,

R^6 jelentése fenil- vagy piridilcsoport - amelyben a nitrogénatom 2- vagy 3-helyzetben van -, amelyek adott eset-

- 20 ben helyettesítve lehetnek egy vagy több halogénatommal, trifluormetilcsoporttal, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben halogénatommal szubsztituált alkilcsoporttal, azzal a feltétellel, hogy ha R^6 jelentése piridilcsoport, akkor a nitrogénatom nem-
- 25 helyettesített,

R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal lehet szubsztituálva, (0-6 szénatomos alkil)-(öttagú heteroaril)csoport, (0-6 szénatomos alkil)-(O)_n-fenilcsoport, ahol n értéke 0

- 30 vagy 1, azzal a feltétellel, hogy ha R^1 és R^2 jelentése metilcsoport, R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom, R^5 jelen-

tése hidrogénatom, akkor R^7 jelentése metil- vagy trifluormetilcsoporttól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek szelektív hPPAR-alfa agonisták.

5 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol X_1 jelentése oxigénatom.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 és R^2 jelentése metilcsoport.

10 5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R^3 jelentése metilcsoport vagy hidrogénatom.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, vagy pedig az R^5 szubsztituenssel együtt egy hattagú cikloalkilcsoportot képez.

7. A 6. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom.

20 8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R^5 jelentése metilcsoport, vagy pedig az R^4 csoporttal együtt egy hattagú cikloalkilgyűrűt képez.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol X_2 jelentése NH-csoport.

25 10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol Z jelentése nitrogénatom.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol Y jelentése kénatom.

30 12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol az R^6 csoport monoszubsztituált.

13. A 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol az R⁶ csoport para-helyzetben monoszubsztituált.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol R⁶ jelentése fenilcsoport.

15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-fenoximetil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav-etilészter,

2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-fenoximetil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav,

2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-tiofén-2-ilmetil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav-etilészter,

2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-tiofén-2-ilmetil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}metil}fenoxi]propionsav,

2-metil-2-{5-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-iloxi}propionsav-etilészter,

2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]etil}fenoxi]propionsav-etilészter,

2-metil-2-[5-{{(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino}-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-iloxi}propionsav,

2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]-tiazol-5-ilkarbonil)amino]etil}fenoxi]propionsav.

16. 2-Metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluormetilfenil]tiazol-5-ilkarbonilamino]etil}fenoxi]propionsav.

17. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek terápiás alkalmazásra.

18. Gyógyszerkészítmények, amelyek valamely, az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaznak.

5 19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot vagy hígítóanyagot is tartalmaznak.

20. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása hPPAR-alfa részvételével létrejött betegségek vagy állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

21. A 20. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a hPPAR-alfa részvételével létrejött betegség vagy állapot diszlipidémia, X tünetegyüttes, szívelégtelenség, hiperkoleszteridémia, szív-érrendszeri betegségek, II-típusú diabetes mellitus, I-típusú diabetesz, inzulin rezisztencia, hiperlipidémia, elhízás, bulimia vagy anorexia nervosa.

22. Eljárás hPPAR-alfa részvételével létrejött betegségek és állapotok kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelendő betegnek valamely az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

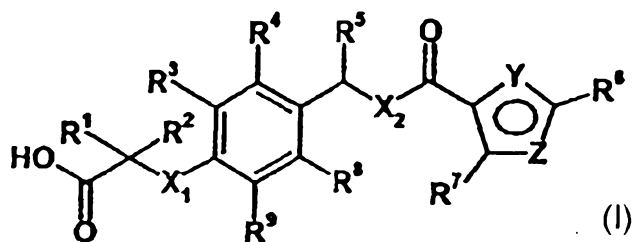
23. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a következő állapotban vagy betegségben szenvedő beteget kezeljük: diszlipidémia, X tünetegyüttes, szívelégtelenség, hiperkoleszteridémia, szív-érrendszeri betegségek, II-típusú diabetes mellitus, I-típusú diabetesz, inzulin rezisztencia, hiperlipidémia, elhízás, bulimia vagy anorexia nervosa.

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő

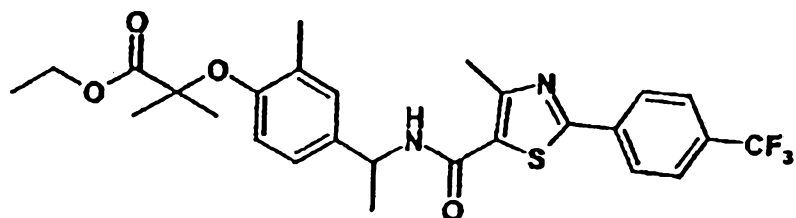
5 oldal nyz201

2014. 04. 28 Pk

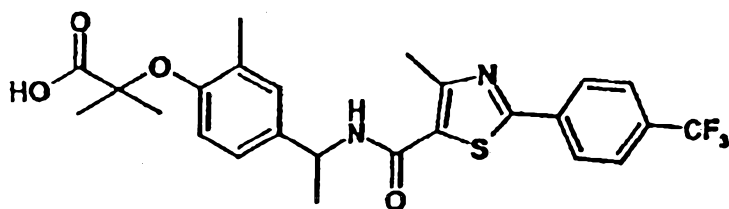
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



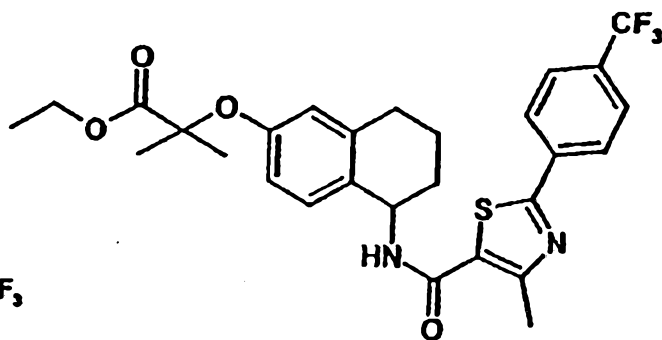
(I)



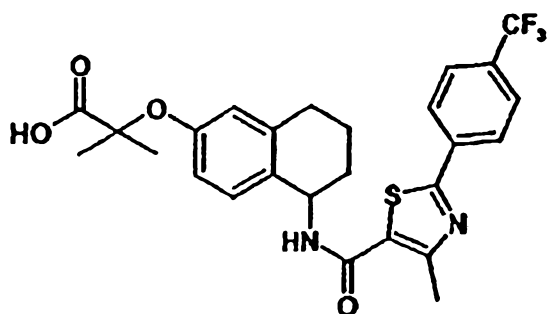
(I-1)



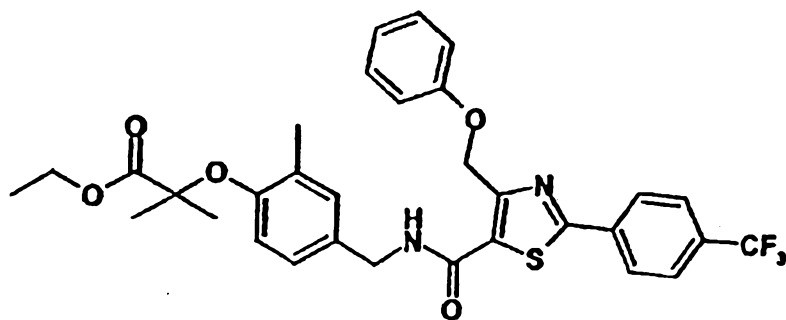
(I-2)



(I-3)

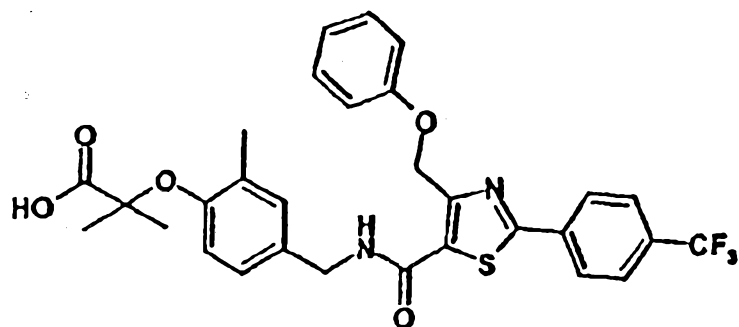


(I-4)

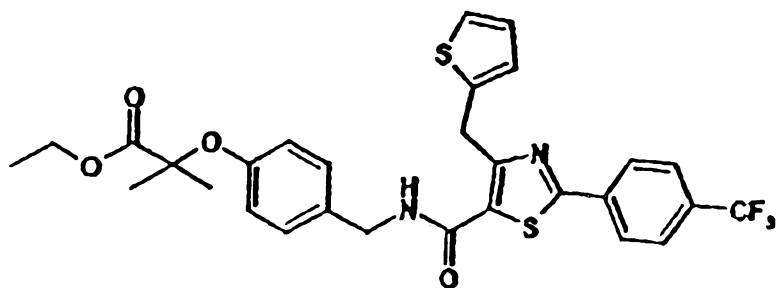


(I-5)

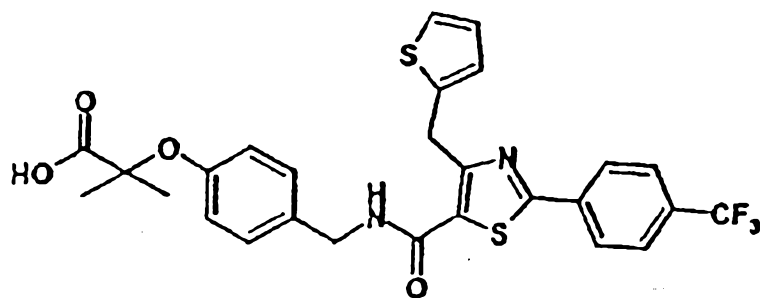
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



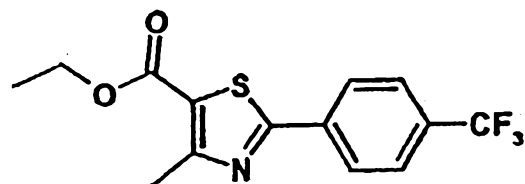
(I-6)



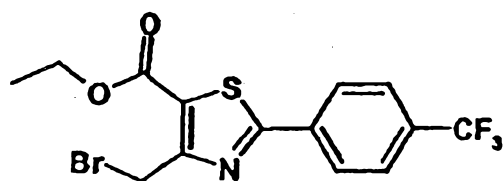
(I-7)



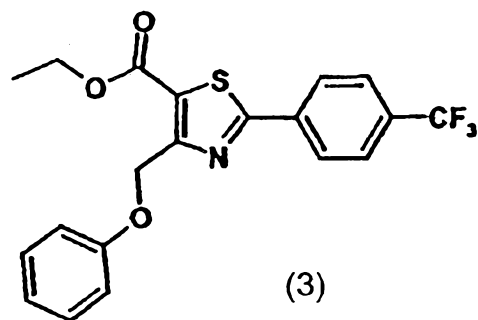
(I-8)



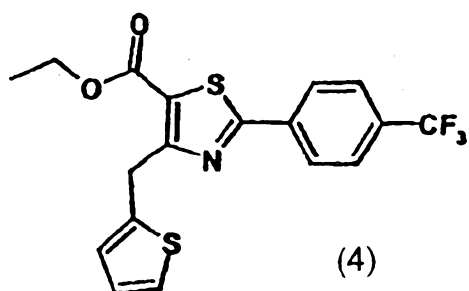
(1)



(2)

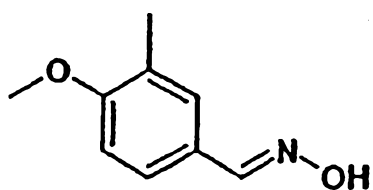


(3)

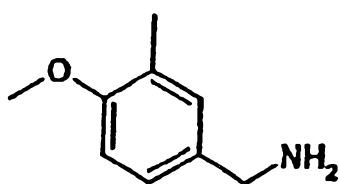


(4)

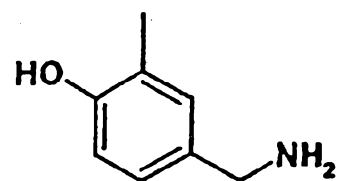
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



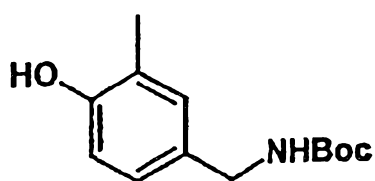
(5)



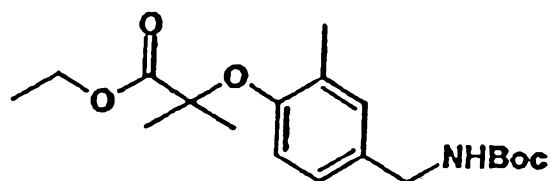
(6)



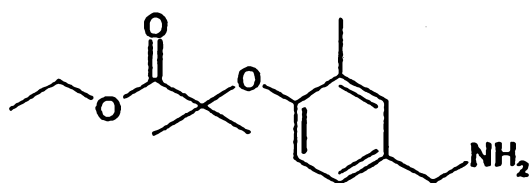
(7)



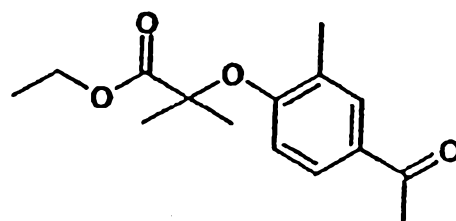
(8)



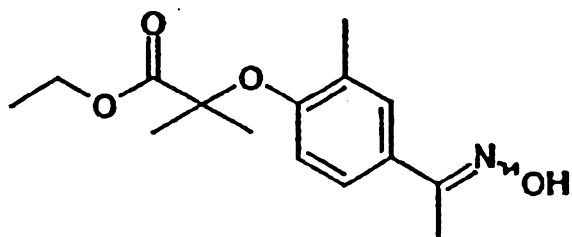
(9)



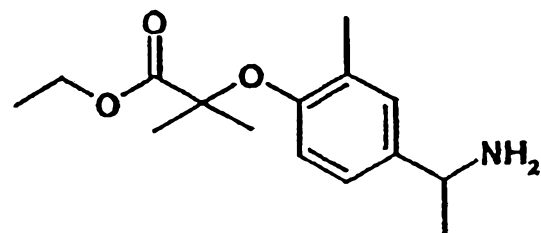
(10)



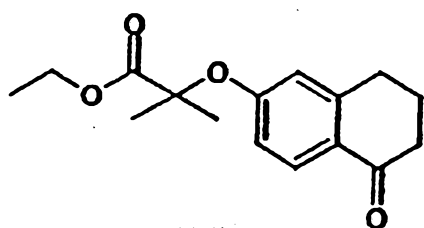
(11)



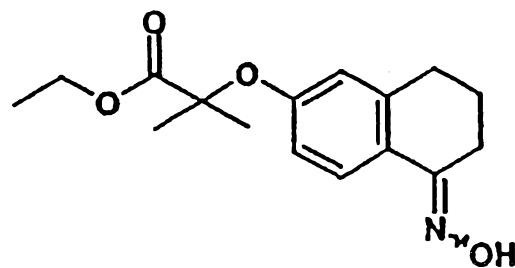
(12)



(13)

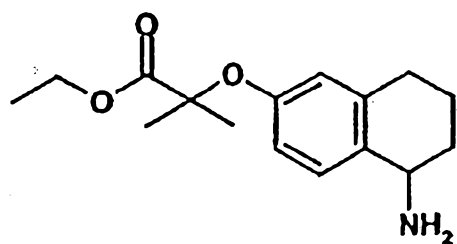


(14)

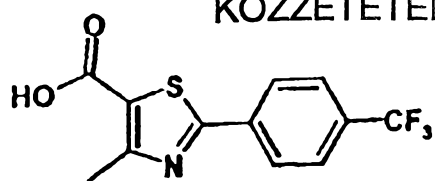


(15)

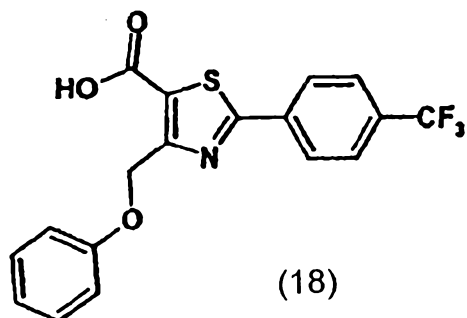
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



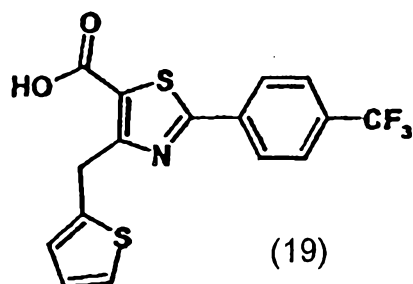
(16)



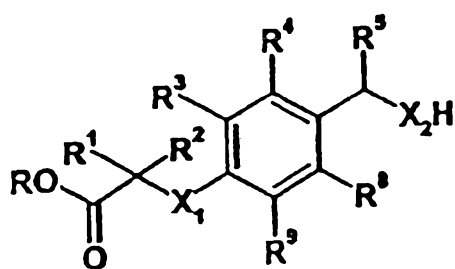
(17)



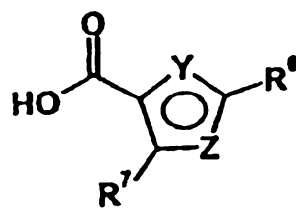
(18)



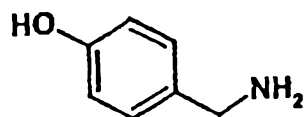
(19)



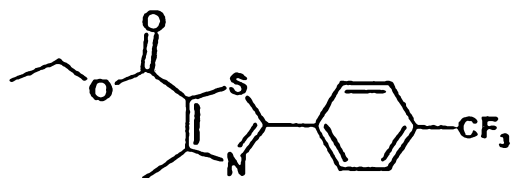
(A)



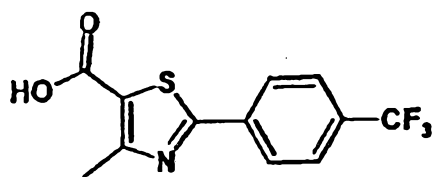
(B)



(a)



(b)



(c)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

