

A2

KIVONAT

Eljárás diabétesz kezelésére egy aP2 inhibitor vagy kombinációja alkalmazásával

A találmány tárgyát diabétesz és ezzel rokon betegségek, különösen a II típusú diabétesz kezelésére szolgáló eljárás képezi, amelyben egy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy aP2 inhibitor, vagy egy aP2 inhibitor és egy másik diabétesz-ellenes hatóanyag kombinációjának terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be. Az aP2 inhibitorokra jellemző, hogy specifikusan kötődnek az aP2 proteinhoz, annak funkcióját és/vagy a szabad zsírsavak megkötésére való képességét gátolják. Az aP2 inhibitorok oxazol vagy ezzel analóg gyűrűt tartalmaznak, illetve pirimidin- vagy piridazinon-származékok. A kombinációban alkalmazott diabétesz-ellenes hatóanyagok például a metformin, gliburid, akarbóz, miglitol, troglitazon és/vagy az inzulin.

A találmány szerinti kombinációk az inzulin rezisztencia, elhízás, hiperglikémia, hiperinzulinémia, hipertrigliceridémia kezelésére vagy a szabad zsírsavak vagy a glicerin megemelkedett vérszintjének csökkentésére is alkalmazhatók.

A2

Eljárás diabétesz kezelésére egy aP2 inhibitor vagy kombinációja alkalmazásával

A találmány tárgyát diabétesz, különösen II típusú diabétesz, valamint hiperglikémia, hiperinzulinémia, elhízás, hipertrigliceridémia és ezekkel rokon betegségeknek egy aP2 inhibitorral egyedül vagy más típusú diabétesz-ellenes ágenssel kombinációban való kezelésére szolgáló eljárás, illetve a kombinációnak az ilyen eljárásban való alkalmazása képezi.

A zsírsavakat kötő proteinek (fatty acid binding proteins, FABPs) kisméretű, a citoplazmában lévő proteinek, amelyek olyan zsírsavakat kötnek meg, mint az olajsav, amelyek fontos metabolikus fűtőanyagok és sejtműködés-szabályozók. A zsírsav-metabolizmusnak a zsírszövetben való szabályozatlansága az inzulin rezisztenciának és az elhízásból a nem-inzulin függő diabetes mellitusba (II típusú diabéteszbe) való átmenetnek jellegzetes vonása.

Az aP2, egy a zsírsejtek (adipocytes) citoszóljában lévő 14,6 kD tömegű protein, a sejten belüli homológ zsírsavkötő proteinek családjának egyik tagja, amely a zsírsejtekben a zsírsavak forgalmát szabályozza, és a zsírszövetből a zsírsavak kiáramlását közvetíti (mediálja). G.S Hotamisligil és munkatársai [Science, 274, 1377-1379 (1996)] közlése szerint ha aP2-hiányos egereket zsírban gazdag diétának tettek ki, az állatokban néhány hét alatt étrendi eredetű elhízás fejlődött ki, azonban – a hasonló diétán tartott kontroll állatoktól eltérően – inzulin rezisztencia vagy diabétesz nem alakult ki. Ebből következően Hotamisligil és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy „az aP2-nek központi szerepe van azon az úton, amely az elhízást és az inzulin



rezisztenciát összekapcsolja" (Kivonat, 1377. oldal).

A DIALOG ALERT DBDR928 (1997. jan. 2.), Pharmaprojects No. 5149 (Knight-Ridder Information) közlése szerint egy nagyobb gyógyszergyártó cég „potenciális új antidiabetogén vegyületek azonosítására virtuális szűrővizsgálatokat alkalmaz”. Azt is közölték, hogy „a gyógyszergyártó cég a szűrővizsgálatban aP2-t, egy a zsírsejtekben zsírsavkötő proteint alkalmaz”.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát diabétesz, különösen II típusú diabétesz és ezekkel rokon betegségek, például az inzulin-rezisztencia, hiperglikémia, hiperinzulinémia, a zsírsavak vagy a glicerin megemelkedett vérszintje, elhízás és hipertrigliceridémia kezelésére szolgáló eljárás képezi, amelyben az ilyen kezelést igénylő humán páciensnek egy az aP2-t gátló gyógyszer (aP2 inhibitor) terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

Továbbá a találmány tárgyát képezi eljárás diabétesz és rokon betegségek, amint azt fentebb és a következőkben meghatározzuk, kezelésére, amelyben egy ilyen kezelést igénylő humán páciensnek egy aP2 inhibitor és egy másik típusú diabétesz-ellenes ágens kombinációjának terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

Továbbá a találmány tárgyát képezi egy új diabétesz-ellenes kombináció, amely egy aP2-t gátló gyógyszerből és egy másik típusú diabétesz-ellenes gyógyszerből áll, amely utóbbi gyógyszer hatásmechanizmusa az aP2 gátlásától különböző. Az aP2 inhibitort és az alkalmazott diabétesz-ellenes ágenszt (a beadás módjától függően) mintegy 0,01:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig, előnyösen mintegy 0,5:1 tömegaránytól mintegy 10:1 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.



A találmány szerinti eljárásban való alkalmazásra azok az aP2 inhibitorok megfelelőek, amelyek az aP2 proteinhoz kötődnek, és annak funkcióját és/vagy annak a szabad zsírsavak megkötésére való képességét gátolják. A vegyületek előnyösen 60 szénatomnál kevesebb, előnyösebben 45 szénatomnál kevesebb szénatomot, és 20 heteroatomnál kevesebb, előnyösebben 12 heteroatomnál kevesebb heteroatomot tartalmaznak. Tartalmaznak továbbá egy hidrogénhidkötés donátor vagy akceptor csoportot, amely természetét tekintve savas csoport, és ezek közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, a karboxi-, tetrazolil-, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}$ képletű vagy a $-\text{P}(\text{R})(\text{O})\text{OH}$ általános képletű csoport (amelyben R jelentése rövid szénláncú alkil-, vagy rövid szénláncú alkoxicsoport), továbbá hidroxicsoport vagy $-\text{NHSO}_2\text{R}'$ vagy $-\text{CONHSO}_2\text{R}'$ általános képletű csoport és tiazolidin-dion-csoport, és ezek (közvetlenül vagy egy közbenső vízmolekulán keresztül) ionosan vagy hidrogén-hídkötésen át az aP2 protein három aminosav-maradékával, az Arg106, Arg126 és a Tyr128 aminosav-maradékokkal lépnek kölcsönhatásba.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő vegyületek egyéb szubsztituenseket, előnyösen hidrofób természetűeket is tartalmaznak, ilyenek például a következő csoportok: alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, cikloheteroaril-, benzo-kondenzált aril- és benzo-kondenzált heteroarilcsoport, valamint ezek szubsztituált ellenpárjai. Különösen előnyösek az aril- és a szubsztituált arilcsoportok, és különösen előnyös a fenilcsoport, valamint a halogénatommal vagy metilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

A hidrofób szubsztituensek az aP2 proteinen belül egy diszk-

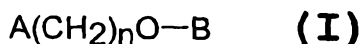
rét „üreghez” („üregbe”) kötődnek és/vagy ezzel kölcsönhatásba lépnek. Ezt az „üregtet” a humán aP2 proteinben megközelítően a Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76 és Arg78 aminosav-maradékok képezik. A hidrogénhidkötés létesítésére képes donor/akceptor csoport és a további szubsztituens csoport közötti térbeli távolság mintegy 7 Ångströmtől mintegy 15 Ångströmig terjed.

A fenti vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható sóik és prodrog észterek formájában lehet alkalmazni.

Az ábra rövid ismertetése

A leíráshoz mellékelt ábra a humán aP2-höz kötött XVIA képletű vegyület (leírását lásd később) röntgenspektroszkópiával vizsgált egyik szerkezeti részének számítógéppel generált képe.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő aP2 inhibitorok közé egy oxazol vagy egy ezzel analóg gyűrűt tartalmazó vegyületek tartoznak. Az U.S.P. 5,218,124 számú szabadalmi irat (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) olyan vegyületeket ismertet, amelyek hatékony aP2 inhibitorok, ezért a találmány szerint alkalmazhatók, és ezek közé tartoznak az



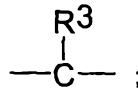
általános képletű szubsztituált benzoil-fenil-, bifenilil- és 2-oxazolil-alkánsav-származékok – amely képletben

A jelentése



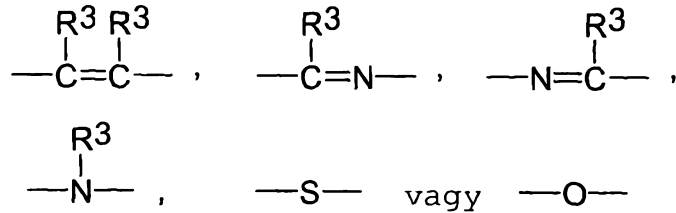
általános képletű csoport, amelyben

X jelentése -N- vagy



általános képletű csoport;

Z jelentése



általános képletű csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy fenilcsoport;

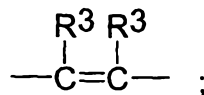
R² jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; vagy

R¹ és R² együtt benzolgyűrűt képeznek;

azzal a fenntartással, hogy ha

X jelentése -N-, akkor

Z jelentése az

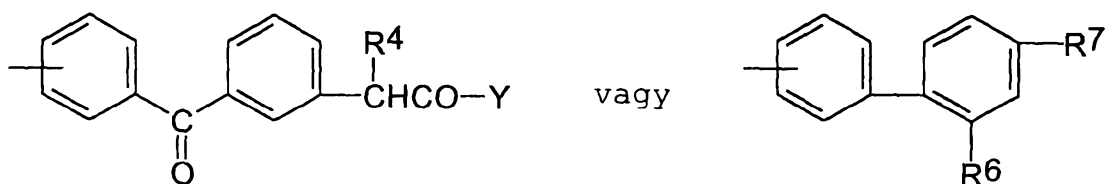


általános képletű csoporttól különböző;

R³ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

n értéke 1 vagy 2;

B jelentése



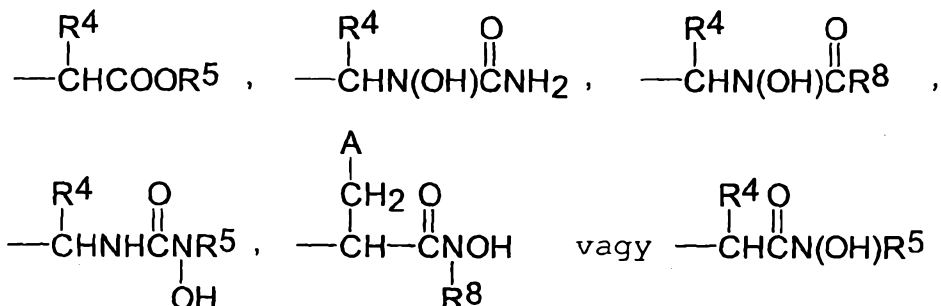
általános képletű csoport, amelyben

Y jelentése -OR⁵ vagy -N(OH)R⁸ általános képletű csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R⁶ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy nitrocsoport;

R⁷ jelentése



általános képletű csoport;

R⁸ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

m értéke 0-3 -

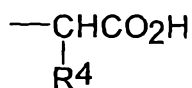
és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Az A csoport jelentése, többek között, 5- vagy 6-tagú telítetlen, nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot tartalmazó mono- vagy benzolgyűrűvel kondenzált heterociklus, amely adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituált. Az előző meghatározás a következő heterociklusos csoportokat foglalja magában: furil-, pirrolil-, tienil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, benzo-furanil-, benzo-tienil-, benzotiazolil-, indolil-, benzoxazolil-, kinazolinil-, benzimidazolil-, kinoxalinil-, kinazolinilcsoport és hasonlóak.

Előnyösek azok a példák, amelyekben

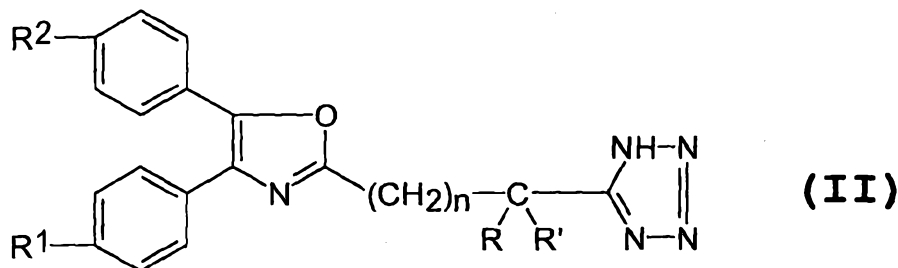
A és B jelentése azonos a fentebb meghatározottakkal; és

R⁷ jelentése



általános képletű csoport.

A találmány másik megvalósítását jelentik azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,403,852 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor vegyületek, amelyek oxazol-származékok, és amelyek a



általános képletűek - amely képletben

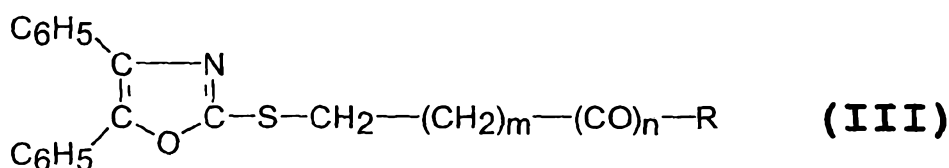
R és R' azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport;

R¹ és R² azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-oxi-csoport, amelyben az alkil-rész 1-4 szénatomos, és adott esetben elágazó láncú; és

n értéke 3-tól 6-ig terjed -

valamint ezek sói, ezek izomerei, amennyiben léteznek, és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerinti eljárásban alkalmazható, az U.S.P. 4,001,228 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek 2-tio-4,5-difenil-oxazol-S-származékok, és amelyek a



általános képletűek, amely képletben

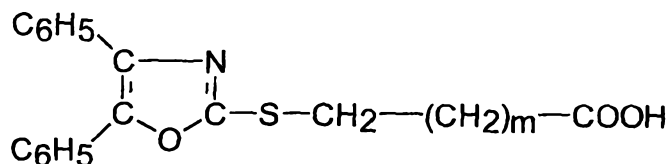
m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1; és

R jelentése hidroxil-, alkoxil- vagy aminocsoport.

A fenti (III) általános képletű vegyületek sói, különösen ezek gyógyszerészetileg elfogadható addíciós sói is a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Előnyösek az

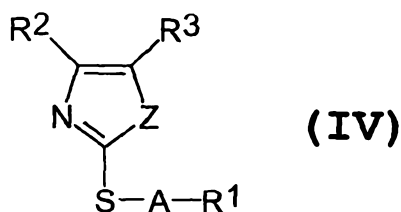


általános képletű S-(4,5-difenil-2-oxazolil)-merkaptokarbonsavak – amely képletben

m értéke 0, 1 vagy 2 –

valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható rövid szénláncú alkil-észterei és sói.

A találmány másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerinti eljárásban alkalmazható, az U.S.P. 4,051,250 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű azol-származékok – amely képletben

R¹ jelentése karboxil-, észteresített karboxil- vagy funkcionálisan másként módosított karboxicssoport;

R^2 és R^3 jelentése egyaránt legfeljebb 10 szénatomos arilcsoport;

A jelentése C_nH_{2n} általános képletű csoport, amelyben

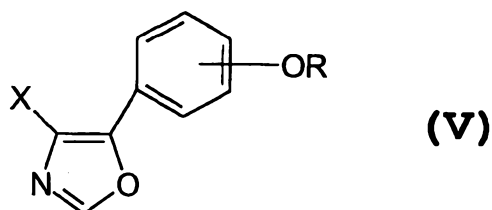
n értéke 1-től 10-ig terjedő egész szám; és

Z jelentése oxigén- vagy kénatom -

és ezek fiziológiailag elfogadható sói.

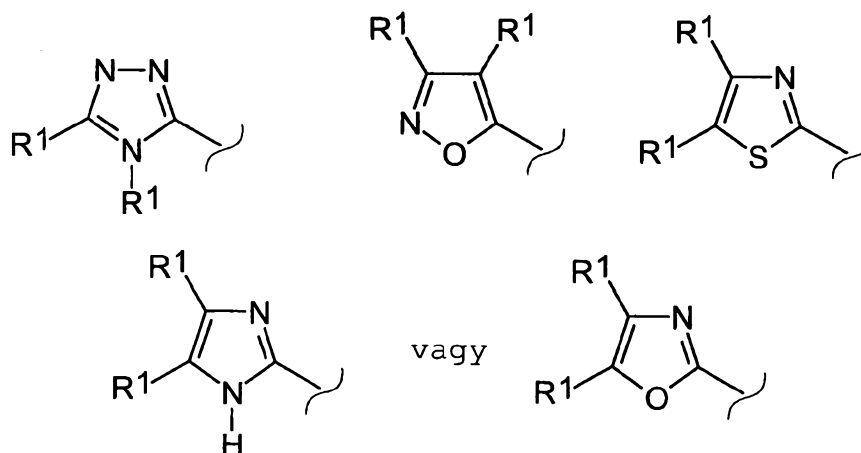
Előnyök a fenti számú szabadalmi iratban ismertetett előnyös vegyületek.

A találmány még egy másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,380,854 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek az



általános képletű fenil-heterociklil-oxazol-származékok - amely képletben

X jelentése

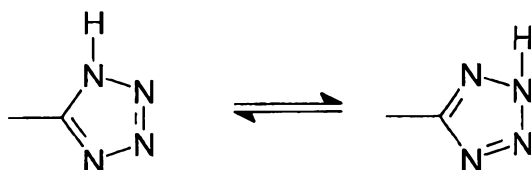


általános képletű csoport, ahol

R jelentése $-CH_2R^2$ általános képletű csoport;

R¹ jelentése fenil- vagy Th-csoport;

R² jelentése az alábbi képletű csoportok

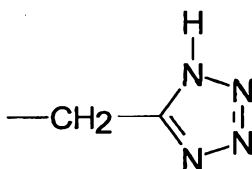


valamelyike vagy -CO₂R³ általános képletű csoport; és

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport – vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

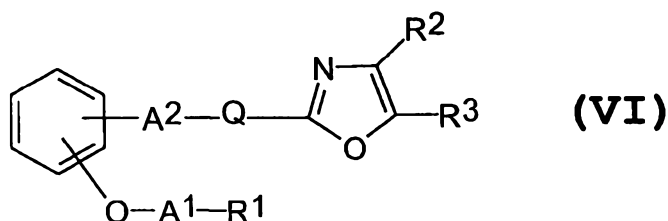
R jelentése karboxi-metil-csoport és



képletű csoport vagy ennek tautomere; és

R¹ jelentése fenilcsoport.

A találmány még egy másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerint alkalmazható, a WO 95/17393 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű diaril-oxazol-származékok, amely képletben

R¹ jelentése karboxi- vagy védett karboxics csoport;

R² jelentése arilcsoport, amely megfelelő szubsztituens(ek)el szubsztituált lehet;

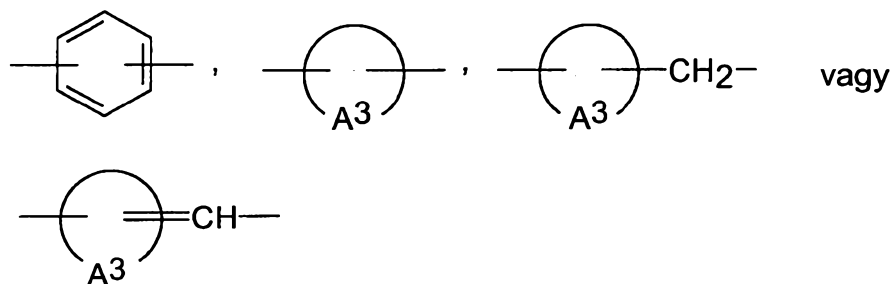


R^3 jelentése arilcsoport, amely megfelelő szubsztituens(ekke)l szubsztituált lehet;

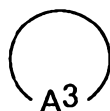
A^1 jelentése rövid szénláncú alkiléncsoport;

A^2 jelentése kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkiléncsoport; és

-Q- jelentése



általános képletű csoport [amelyekben

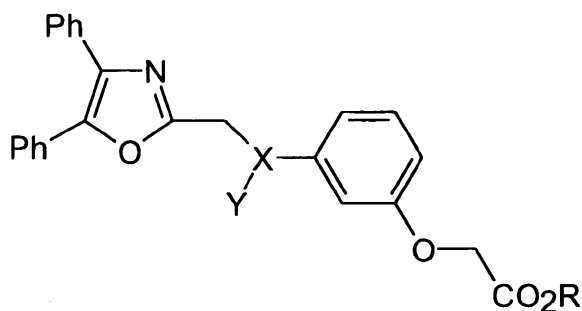


jelentése ciklo(rövid szénláncú)alkán vagy ciklo(rövid szénláncú)alkén] ,

amely csoportok mindegyike megfelelő szubsztituens(ekke)l szubsztituált lehet.

Előnyösek a WO 95/17393 számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek.

A találmány még további megvalósítását jelentik azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,362,879 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



(VIIA)



általános képletű 4,5-difenil-oxazol-származékok, amely képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

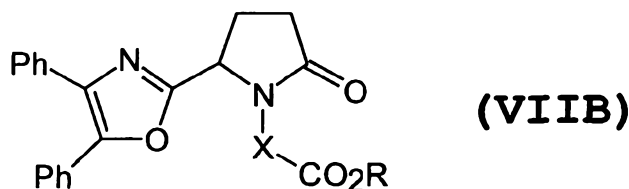
X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;

Y jelentése hidrogénatom, illetve $-\text{CO}_2\text{R}^1$ vagy $-\text{CO}_2\text{R}^2$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport; és

R^2 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport;

továbbá a



általános képletű 4,5-difenil-oxazol-származékok – amely képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése $-(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoport, illetve para vagy meta helyzetben $-\text{OR}^2$ általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

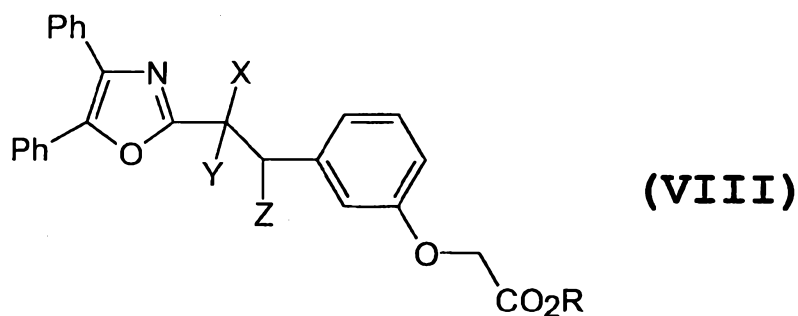
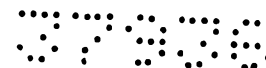
R^2 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport; és

n értéke 4-től 8-ig terjedő egész szám –

és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek a fentebb megadott számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek.

A találmány még további megvalósítását jelentik azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,187,188 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű oxazol-karbonsav-származékok – amely képletben Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy együtt egy kémiai kötést képeznek;

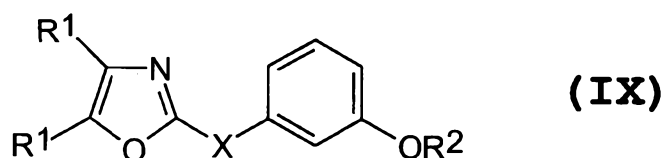
X jelentése cianocsoport, illetve $-\text{CO}_2\text{R}^1$ vagy $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ általános képletű csoport;

R és R^1 jelentése egymástól függetlenül vagy együtt hidrogén- vagy nátriumatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül vagy együtt hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport – vagy ezek alkálifémekkel alkotott sói.

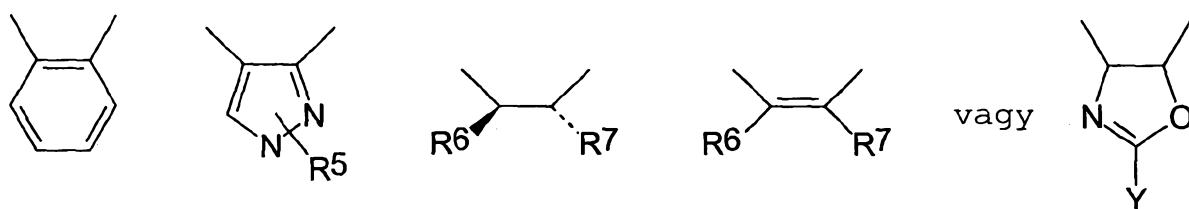
Előnyösek a fentebb megadott számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek.

A találmány további megvalósítását jelentik azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,348,969 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű fenil-oxazolil-oxazol-származékok – amely képletben

X jelentése



általános képletű csoport;

Y jelentése metil-, fenil- vagy hidroxicsoport azzal a fenn-tartással, hogy ha Y jelentése hidroxicsoport, akkor a ve-gyületek a

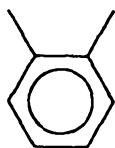


képletű keto-enol tautomer formákban léteznek;

- R¹ jelentése fenil- vagy Th-csoport;
 R² jelentése -CH₂R³ általános képletű csoport;
 R³ jelentése -CO₂R⁴ általános képletű csoport;
 R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;
 R⁵ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
 R⁶ jelentése OHCHN- képletű csoport vagy aminocsoport; és
 R⁷ jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport –
 vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek a fentebb megadott számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek különösen azok, ame-lyekben

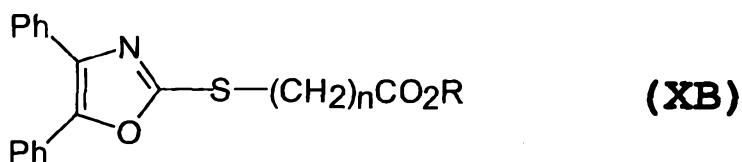
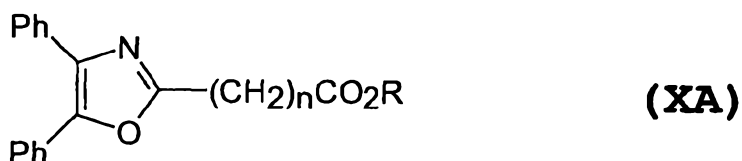
X jelentése



képletű 1,2-fenilén-csoport; és

R² jelentése karboxi-metil-csoport.

A találmány további megvalósítását jelentik azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,262,540 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



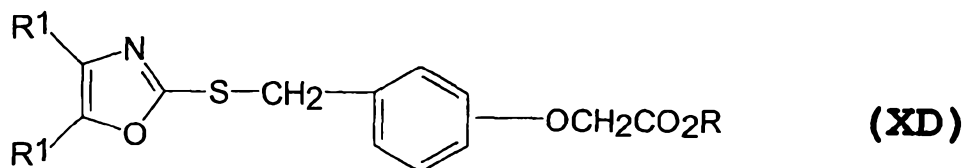
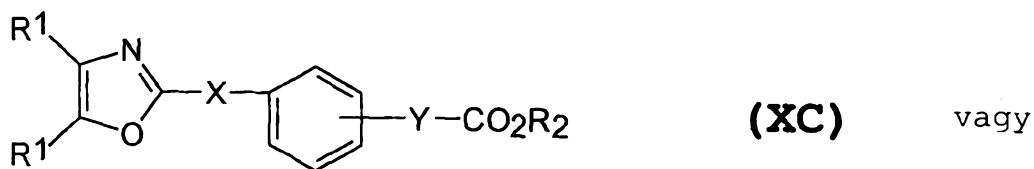
általános képletű 2-(4,5-diaril)-2-oxazolil-fenoxi-alkánsavak vagy ezek észterei – amely képletekben

n értéke 7-től 9-ig terjed; és

R jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport; vagy ha

R jelentése hidrogénatom; akkor ezek alkálifémekkel alkotott sói;

illetve a

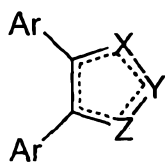


általános képletű 2-(4,5-diaril)-2-oxazolil-fenoxi-alkánsavak vagy ezek észterei, amely képletekben

- R¹ jelentése fenil- vagy tienilcsoport;
- R² jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport vagy CO₂-vel együtt 1-tetrazolilcsoport;
- X jelentése két vegyértékű összekötő csoport, amelyet az etilén-, etenilén- vagy a metilén-oxi-csoport (-CH₂-O-) közül választunk ki;
- Y jelentése a fenilcsoport 3. vagy 4. pozíciójához kapcsolódó két vegyértékű összekötő csoport, amelyet a metilén-oxi- (-CH₂-O-), etilén- vagy eteniléncsoport közül választunk ki;
- vagy ha
- R² jelentése hidrogénatom –
 ezek alkálifémekkel alkotott sói.

Előnyösek a fentebb megadott számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek.

A találmány még egy másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerint alkalmazható, a WO 92/04334 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



(XI)

általános képletű 4,5-diaril-heterociklusos-származékok – amely képletben mindkét

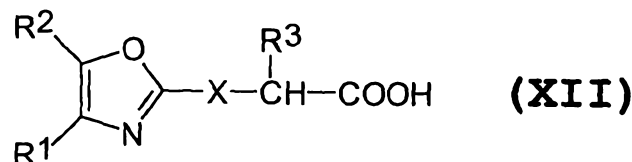
Ar azonos vagy különböző lehet, és jelentésük adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

X jelentése nitrogénatom vagy =CR¹- általános képletű csoport;

- Y jelentése nitrogénatom, $=N(CH_2)_nA$ vagy $=C(CH_2)_nA$ általános képletű csoport;
- Z jelentése nitrogén- vagy oxigénatom vagy $=N(CH_2)_nA$ általános képletű csoport; és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy ha adott esetben egy kettős kötés van jelen, ezáltal egy teljesen telítetlen heterociklusos gyűrű képződik;
- R¹ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;
- n értéke 4-től 12-ig terjed;
- A jelentése karboxicsoport vagy egy karboxicsoporttá hidrolizálható csoport, továbbá 5-tetrazolil-, $-SO_3H$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(OH)_2$ vagy $-P(O)(R)(OR)$ képletű, illetve általános képletű csoport, ahol
- R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport – vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek a WO 92/04334 számú szabadalmi iratban megadott előnyös vegyületek.

A találmány még egy másik megvalósítása szerint a találmány szerint alkalmazható, a 2,156,486 számú francia szabadalmi iratban ismertetett aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletűek, amely képletben

- X jelentése oxigén- vagy kénatom;
- R¹ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy fluor-, klór- vagy

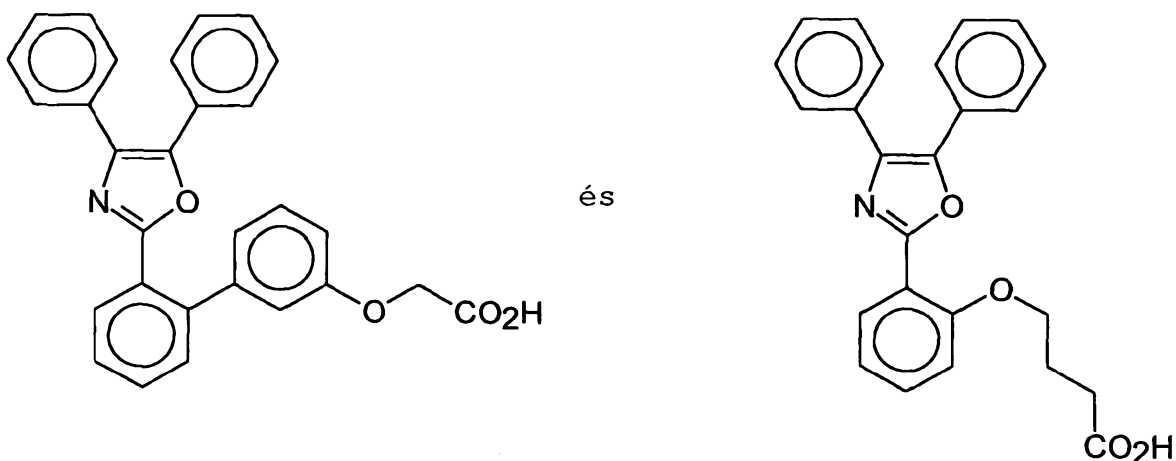
brómatommal vagy alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, alkil- vagy fenilcsoport vagy fluor-, klór- vagy brómatommal vagy alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport; és

R³ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

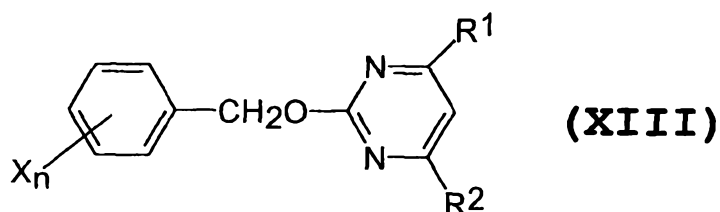
Előnyösek a 2,156,486 számú francia szabadalmi iratban leírt előnyös vegyületek.

Mint aP2 inhibitor hatású vegyületek legelőnyösebbek a



képletű oxazol-vegyületek, amelyeket az U.S.P. 5,348,969 számú szabadalmi iratban leírtak szerint lehet előállítani.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható aP2 inhibitorok másik csoportját pirimidin-származékok képezik. Így az U.S.P. 5,599,770 számú szabadalmi irat (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) olyan vegyületeket ismertet, amelyek aP2 inhibitor aktivitásúak, ezért a találmány szerinti eljárásban alkalmazhatók, és amelyek a





általános képletű 2-(benzil-oxi)-pirimidin-származékok, amely képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül egyaránt hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 3-5 szénatomos alkenil-, 3-5 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alkenil-oxi-, 3-5 szénatomos alkinil-oxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy fenilcsoport, azzal a fenntartással, hogy R^1 és R^2 közül legalább az egyik jelentése hidroxicssoport;

n értéke 0-tól 5-ig terjedő egész szám; és

mindegyik X jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, ha n értéke 1-nél nagyobb, akkor halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 7-9 szénatomos aralkil-oxi-, fenil-, hidroxil-metil-, karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy nitrocssoport.

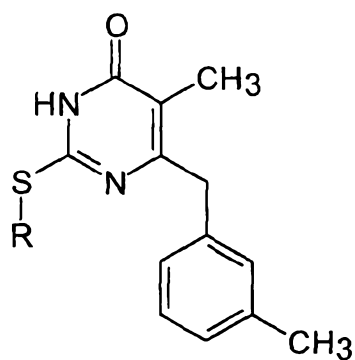
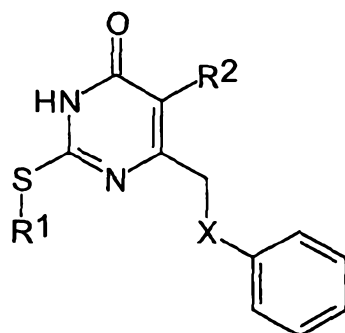
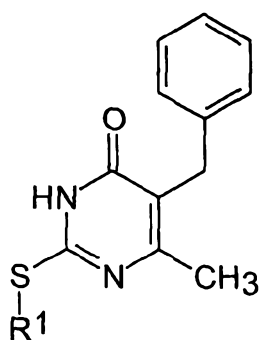
Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

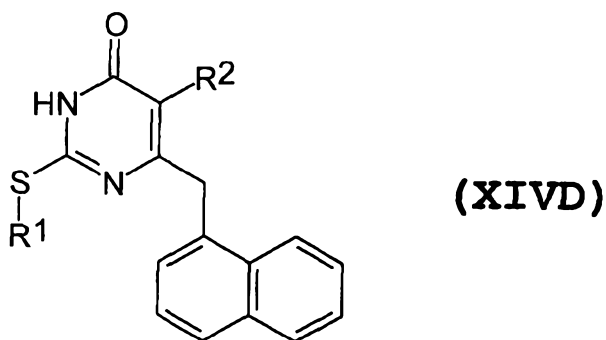
R^1 és R^2 közül az egyik jelentése hidroxicssoport; és a másik

R^1 vagy R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

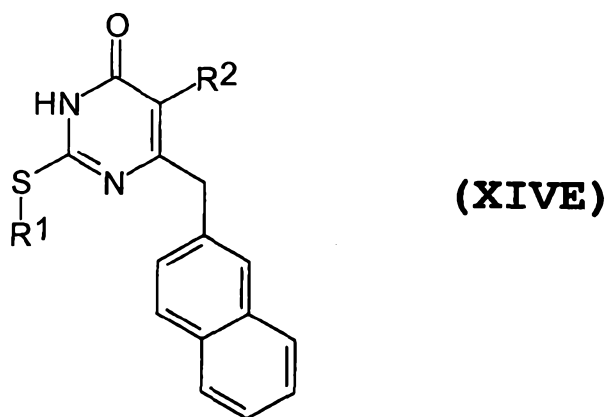
X jelentése halogénatom.

A találmány szerinti eljárás másik megvalósítása szerint az eljárásban alkalmazhatók azok az $aP2$ aktivitású vegyületek, amelyeket A. Mai et al., J. Med. Chem., 40, 1447-1454 (1997) közleményükben ismertetnek, és amelyek a

**(XIVA)****(3a)** R= szek-butil**(3b)** R=ciklopentil**(3c)** R=ciklohexil**(XIVB)****(5)** X=CH₂**(6)** X=O**(7)** X=S**(XIVC)**



és

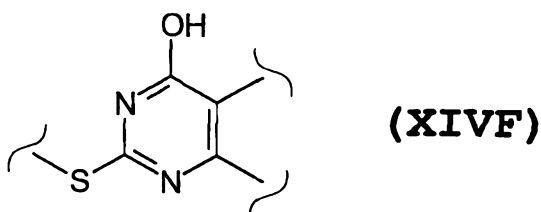


általános képletűek — amely képletekben

R¹ jelentése szek-butil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

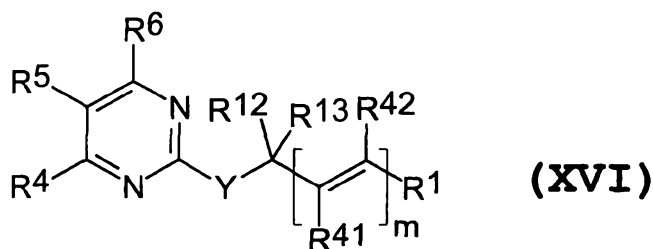
A (XIVA-XIVE) általános képleteket azok keto-formájában ábrázoljuk. Azonban a szakterületen járatosak számára ismert, hogy ezek a megfelelő enol-formában is létezhetnek, amely a



szerkezeti képlettel jellemezhető.

A találmány szerinti eljárás még egy másik megvalósítása szerint az eljárásban alkalmazhatók azok az aP2 aktivitású vegyületek, amelyeket a WO 96/35678 számú szabadalmi irat ismertet, és amelyek az alábbi általános képletű α -szubsztituált

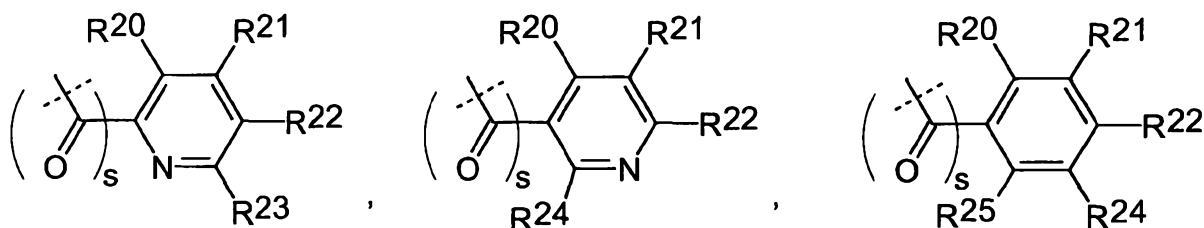
pirimidin-tio-alkil- és -alkil-éter-származékok



– amely képletben

m értéke 0 vagy 1;

R¹ jelentése a -CO₂R⁵³, -CONR⁵⁴R⁵⁵, illetve a



általános képletű csoportok közül kiválasztott szubsztituens,
amely képletekben

s értéke 0 vagy 1; és

R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ és R²⁵ jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluorometil- vagy nitrocsoporthat, halogénatom, hidroxil-, ciano-, fenil-, fenil-tio- vagy sztirilcsoport, illetve a -CO₂(R³¹), -CON(R³¹)(R³²), -CO(R³¹), -(CH₂)_n-N(R³¹)(R³²), -C(OH)(R³¹)(R³³), -(CH₂)_n-N(R³¹)[CO(R³³)] vagy -(CH₂)_n-N(R³¹)[SO₂(R³³)] általános képletű csoport közül választjuk ki; vagy

R²⁰ és R²¹ vagy R²¹ és R²² vagy R²² és R²³ együtt 0 vagy 1 oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, ahol a telítetlen gyű-

rű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$ általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, továbbá $-\text{CO}_2(\text{R}^{31})$, $-\text{CON}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, $-\text{CO}(\text{R}^{31})$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})[\text{CO}(\text{R}^{33})]$ vagy $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})[\text{SO}_2(\text{R}^{33})]$ általános képletű csoporttal, ciano-, 2,2,2-trifluor-etil-, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-izopropil- vagy fenilcsoporttal szubsztituált lehet, és a telített gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$ általános képletű csoporttal vagy egy oxocsoporttal (=O) szubsztituált lehet;

n értéke 0-tól 3-ig terjed; és

R^{31} , R^{32} és R^{33} jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport közül választjuk ki; vagy

R^{31} és R^{32} azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, a -pirrolidinil-, -piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tio-morfolinil-, -4-piperazinil-, -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűk közül kiválasztott gyűrűt, vagy egy tagot képeznek, amely utóbbit az 1-ciklohexenil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 2-imidazolil-, 4-imidazolil-, 2-benzotiazolil-, 2-



-benzoxazolil-, 2-benzimidazolil-, 2-oxazolil-, 4-oxazolil-, 2-tiazolil-, 3-izoxazolil-, 5-izoxazolil-, 5-metil-3-izoxazolil-, 5-fenil-3-izoxazolil-, 4-tiazolil-, 3-metil-2-pirazinil-, 5-metil-2-pirazinil-, 6-metil-2-pirazinil-, 5-klór-2-tienil-, 3-furil-, 2-benzo-furanil-, 2-benzo-tienil-, 2H-1-benzo-pirán-3-il-, 2,3-dihidro-5-benzo-piranil-, 1-metil-2-imidazolil-, 2-kinoxalinil-, 5-piperonil-, 4,7-diklór-2-benzoxazolil-, 4,6-dimetil-2-pirimidinil-, 4-metil-2-pirimidinil-, 2,4-dimetil-6-pirimidinil-, 2-metil-4-pirimidinil-, 4-metil-6-pirimidinil-, 6-klór-5-piperonil-, 5-klór-imidazol[1,2-a]piridin-2-il-, 1H-3-indenil-, 1H-2-metil-2-indenil-, 3,4-dihidro-1-naftil-, S-4-izopropenil-1-ciklohexenil- vagy 4-dihidro-2-naftil-csoport közül választunk ki;

R⁵³ jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport (amely adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált), vagy egy 0 vagy 1 oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú telítetlen gyűrű, (amely telítetlen gyűrű adott esetben hidrogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal szubsztituált) közül kiválasztott csoport;

R⁵⁴ és R⁵⁵ jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, allil- vagy fenilcso-



port (amely adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált) közül kiválasztott szubsztituens, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, -pirrolidinil-, -piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tiomorfolinil-, -4-piperazinil- vagy -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűt képeznek;

R⁴¹ és R⁴² jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, hidrogénatom és 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választjuk ki;

R¹² jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, ciano-, karbamoil-, N,N-bisz(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, hidroxi-metil-, amino-metil- vagy trifluor-metil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

R¹³ jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

Y jelentését -S-, -S(O)-, -S(O)₂ vagy -O- közül választjuk ki;

R⁴ jelentése hidroxicssoport;

R⁵ jelentése a hidrogénatom, hidroxi-etil- vagy (terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-etil-csoport (-C₂H₄-O-TBDMS), halogénatom, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 2-klór-etil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül kiválasztott szubsztituens, azzal a fenntartással, hogy R⁵ jelentése csak izobutilcsoporttól különböző lehet; vagy ha

R⁶ jelentése hidroxicssoport, akkor

R⁴ és R⁵ együtt öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, amely a pirimidin-gyűrűvel együtt a 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piri-



midin, furo[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-furo[2,3-d]pirimidin, tieno[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin, 1H-purin, pirimido[4,5-d]pirimidin, pteridin, pirido[2,3-d]pirimidin vagy kinazolin közül kiválasztott gyűrűrendszert képez, ahol a telítetlen gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, illetve $-CO_2(R^{31})$, $-CON(R^{31})(R^{32})$, $-CO(R^{31})$, $-(CH_2)_n-N(R^{31})[CO(R^{33})]$ vagy $-(CH_2)_n-N(R^{31})[SO_2(R^{33})]$ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, és a telített gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal vagy egy oxocsoporttal (=O) szubsztituált lehet; és

R^6 jelentését a hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano- vagy trifluor-metil-csoport, illetve a $-CO_2(R^{61})$, $-C(O)R^{61}$ vagy a $-C(O)N(R^{61})(R^{62})$ általános képletű csoportok közül választjuk ki, ahol

R^{61} és R^{62} jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy az adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport közül kiválasztott szubsztituens; vagy

R^{61} és R^{62} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, -pirrolidinil-, piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tio-



-morfolinil-, -4-piperazinil- vagy -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűt képeznek -
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, hidrátjai, N-oxidjai és szolvátjai.

A pirimidin-tio-alkil- és -alkil-éterek előnyös megvalósítását jelenti, ha

R⁴ jelentése hidroxicsoport; és

R⁶ jelentése a hidrogén- vagy halogénatom, ciano- vagy trifluor-metil-csoport, illetve a -CO₂(R⁶¹), -C(O)R⁶¹ vagy a -C(O)N(R⁶¹)(R⁶²) általános képletű csoportok közül kiválasztott szubsztituens, előnyösen trifluor-metil-csoport.

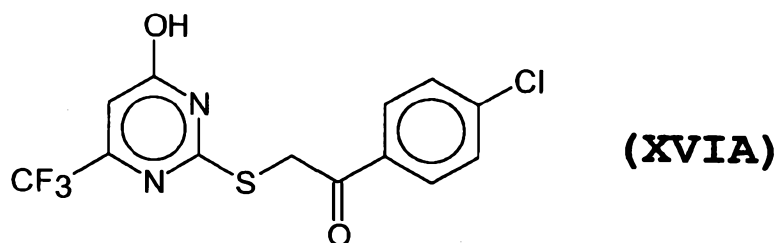
A (XVI) általános képletű vegyületek előnyös megvalósítását jelentik azok a vegyületek, amelyekben

s értéke 0 vagy 1; és

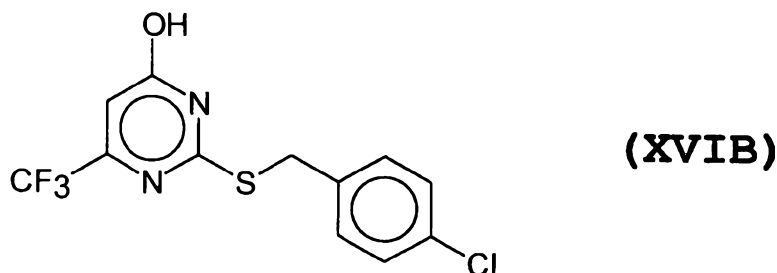
Y jelentése -S- vagy -O-; és előnyösebben

Y jelentése -S-.

Előnyösek azok a



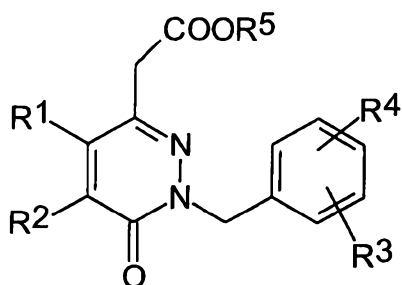
és



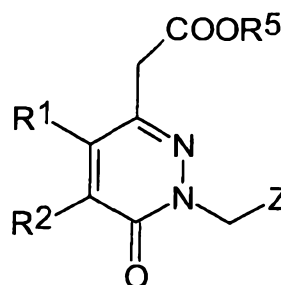
általános képletű pirimidin-származékok, amelyeket a WO 96/35678 számú szabadalmi iratban leírtak szerint lehet előállítani.



A találmány szerinti eljárás előnyös megvalósítását jelentik a piridazinon-származék aP2 inhibitorok. A 2,647,676 számú francia szabadalmi irat olyan aP2 inhibitor aktivitású vegyületeket ismertet, amelyek az alábbi



(XVIIA)



(XVIIIB)

általános képletűek, amely képletekben

R¹ és R² jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport szubsztituenseket, például halogénatomot, trifluor-metil-, metoxi-, metil-tio- vagy nitrocsoportot tartalmazhat; vagy

R¹ és R² azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, metilén-dioxi-csoportot képezhetnek; vagy

R¹ és R² együtt 3-7 szénatomos nem-aromás gyűrűt vagy egy heterociklust képezhetnek, amely utóbbi piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, indol vagy pirazol vagy egy oxigéntartalmú heterociklus, így pirán vagy furán, vagy egy kéntartalmú heterociklus, például tiopirán vagy tiofén lehet, és a heterociklusok adott esetben halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituáltak;

R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom, trifluor-metil-, metoxi-, metil-tio- vagy nitrocsoport; vagy

R³ és R⁴ azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, meti-

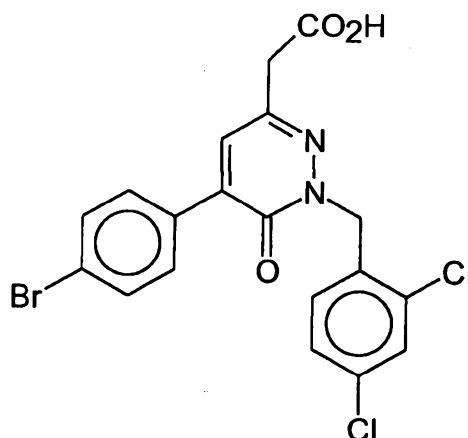


lén-dioxi-csoportot képezhetnek;

R⁵ jelentése hidrogénatom; és

Z jelentése heterociklus, amely piridin, tiazol, benzotiazol, benzimidazol vagy kinolin lehet, és amely Z csoport adott esetben halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált lehet.

Előnyös a



képletű piridazinon-származék, amelyet a 2,647,676 számú francia szabadalmi iratban leírtak szerint lehet előállítani.

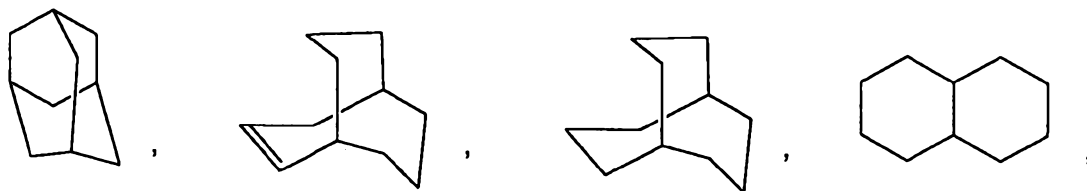
A találmány szerinti alkalmazás tekintetében előnyös aP2 inhibitorok egy oxazol-gyűrűt tartalmaznak.

Amíg másként meg nem határozzuk, a leírásban alkalmazott „rövid szénláncú alkil”, „alkil” vagy „alk” kifejezések egyedül vagy más csoport részeként egyaránt egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéneket, amelyek 1-40 szénatomosak, előnyösen 1-20 szénatomosak, előnyösebben 1-12 szénatomosak, mint például a 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- vagy dodecil-csoport, valamint ezek lánc-izomerei és hasonlókat jelentenek, és olyan csoportokat, amelyek 1-4 szubsztituenst, például halo-



génatomot, így fluor-, bróm-, klór- vagy jódatomot vagy trifluor-metil-, alkoxi-, aril-, aril-oxi-, aril(aril)- vagy diaril-, aril-alkil-, aril-alkil-oxi-, alkenil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-alkil-oxi-, amino-, hidroxil-, acil-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkoxi-, aril-oxi-alkil-, aril-oxi-aril-, alkil-amido-, alkanoil-amino-, aril-karbamoil-, nitro-, ciano-, tiol-, halogénezett alkil-, háromszorosan halogénezett alkil és/vagy alkil-tio-csoportot hordoznak.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „cikloalkil” kifejezés az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként telített vagy részben telítetlen (1 vagy 2 kettős kötést tartalmazó), 1-3 gyűrűt tartalmazó gyűrűs szénhidrogén-csoportot jelent, ideértve a monocikloalkil-, bicikloalkil- és tricikloalkil-csoportokat, amelyek 3-20, gyűrűt alkotó szénatomot, előnyösen 4-12, gyűrűt alkotó szénatomot tartalmaznak, és amelyek 1 vagy 2 aromás gyűrűvel kondenzáltak lehetnek, amint azt az aril meghatározásra leírjuk, és ide tartoznak a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, cikloooktil-csoport, valamint az alábbi képletű csoportok:



és bármely csoport adott esetben 1-4 szubsztituenst, így halogénatomot, alkil-, alkoxi-, hidroxil-, aril-, aril-oxi-, aril-alkil-, cikloalkil-, alkil-amino-, alkanoil-amino-, oxo-, acil-, aril-karbamoil-, amino-, nitro-, ciano-, tiol- és/vagy alkil-



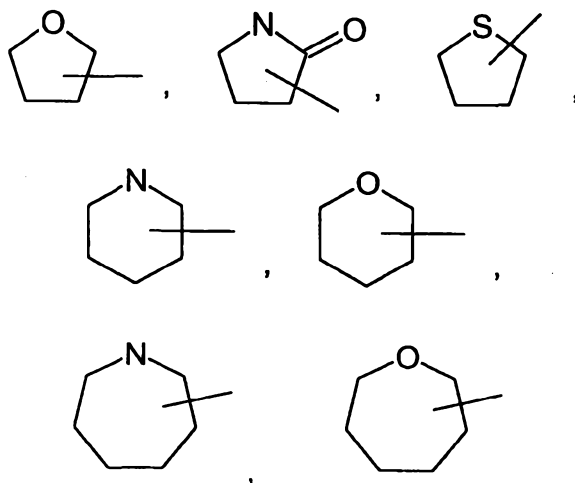
-tio-csoportot hordozhat.

Amíg másként meg nem határozzuk, az „aril” vagy „Ar” kifejezés az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként monociklusos vagy biciklusos, a gyűrűben 6-10 szénatomot tartalmazó (például fenil- vagy naftil-) aromás csoportot jelent, és ez adott esetben 1-3, az arilcsoporttal kondenzált gyűrűt (például aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy ciklo-heteroalkil-gyűrűket) is tartalmazhat, továbbá adott esetben a rendelkezésre álló szénatomokon 1, 2, 3 vagy 4 csoporttal, hidrogén- vagy halogénatommal, halogénezett alkil-, alkil-, halogénezett alkil-, alkoxi-, halogénezett alkoxi-, alkenil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkinil-, cikloalkil-alkil-, cikloheteroalkil-, ciklo-heteroalkil-alkil-, aril-, heteroaril-, aril-alkil-, aril-oxi-, aril-oxi-alkil-, aril-alkoxi-, aril-tio-, aril-azo-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-heteroaril-, heteroaril-oxi-, hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, vagy szubsztituált aminocsoporttal (ahol az aminocsoport 1 vagy 2 szubsztituenst, például alkil-, aril- vagy bármely más, a meghatározásokban említett arilcsoportot hordozhat), tiol-, alkil-tio-, aril-tio-, heteroaril-tio-, aril-tio-alkil-, alkoxi-aril-tio-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, N-alkil-karbamoil-, N-aril-karbamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karbonil-oxi-, aril-karbonil-oxi-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, aril-szulfinil-, aril-szulfinil-alkil-, aril-szulfamido- vagy N-aril-szulfonil-karbamoil-csoporttal szubsztituált lehet.

Amíg másként meg nem határozzuk az „aralkil”, „aril-alkil” vagy „aril-rövid szénláncú alkil” meghatározások az itt alkalma-

zott értelemben egyedül vagy más csoportok részeként a fentebb meghatározottak szerinti olyan alkilcsoportot jelentenek, amely egy aril szubsztituenst hordoz, ilyen például a benzil- vagy fenetil- vagy a naftil-propil-csoport, vagy egy fentebb meghatározott arilcsoport.

Amíg másként meg nem határozzuk az itt alkalmazott „ciklo-heteroalkil” kifejezés egyedül vagy más csoportok részeként 5-, 6- vagy 7-tagú telített vagy részben telítetlen, egy vagy két nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot mint heteroatomot tartalmazó gyűrűt jelent, amely egy szénatomon, illetve, ha ez lehetséges, egy heteroatomon keresztül, adott esetben egy $-(CH_2)_p-$ általános képletű távtartóval (ahol p értéke 1, 2 vagy 3) kapcsolódik. Ilyenek csoportok például a következők:

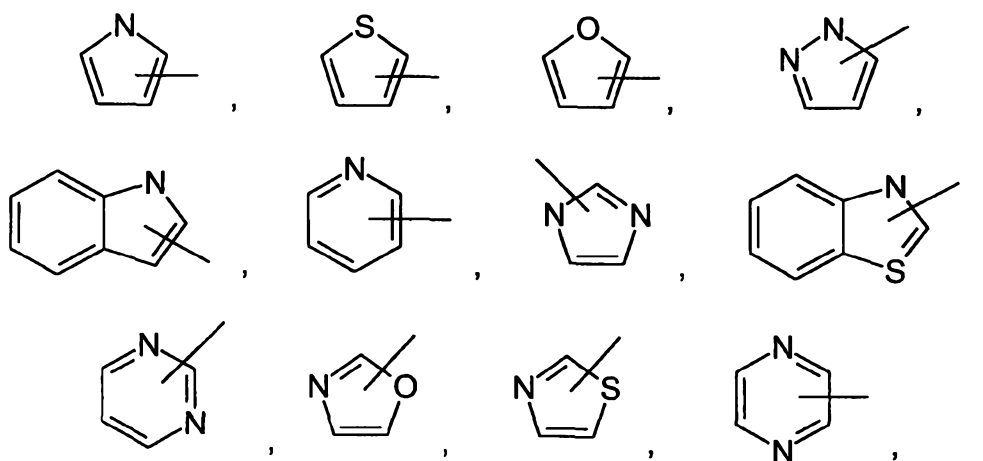


és az ehhez hasonlóak. A fenti csoportok 1-től 3-ig terjedő számú szubsztituenst, például bármelyik fentebb meghatározott alkil- vagy aril-szubsztituenst hordozhatnak. Továbbá bármelyik fenti gyűrű 1 vagy 2 cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy ciklo-heteroaril-gyűrűvel kondenzált lehet.

Amíg másként meg nem határozzuk, az itt alkalmazott



„heteroaril” kifejezés (amelyet heteroarilnak is neveznek) egyedül vagy más csoportok részeként 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt jelent, és ezek a gyűrűk egy aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy ciklo-heteroaril-gyűrűvel kondenzálódhatnak (ilyen például a benzo-tiofenil- vagy az indolil-gyűrű), ezenkívül egy szénatomon, illetve, ha ez lehetséges, egy heteroatomon keresztül, adott esetben egy $-(CH_2)_p-$ általános képletű távtartóval (amint azt fentebb meghatároztuk) kapcsolódnak. Ilyenek csoportok például a következők:



és a hasonló csoportok.

A heteroaril-csoportok, a fenti csoportokat is ideértve, adott esetben 1-től 4-ig terjedő számú szubsztituenset, így a fentebb az aril meghatározásnál felsorolt szubsztituenseket is hordozhatnak. Továbbá bármelyik fenti gyűrű egy cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy ciklo-heteroaril-gyűrűvel kondenzálódhat.

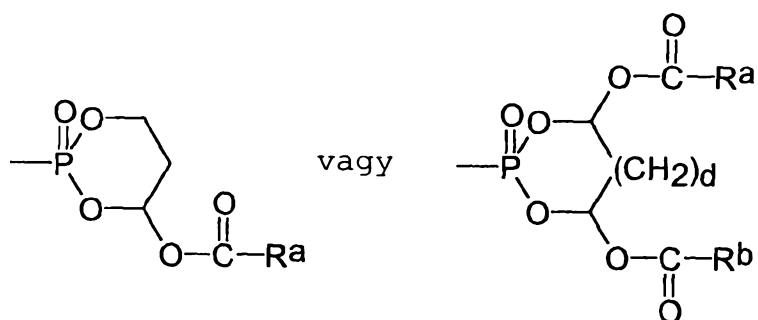
Az itt alkalmazott „prodrug észterek” kifejezés mind a foszforsavaknak, mind pedig a karbonsavaknak valamennyi, a szakterületen ismert prodrug észterét magában foglalja, a karbonsavak metil-, etil- vagy benzil-észterét és hasonlókat. Az egyéb példák

alkoxicsoport;

R^e jelentése alkil-, aril-, aril-alkil- vagy alkoxicsoport; és

n₁ értéke 0, 1 vagy 2; vagy

R^e jelentheti a



általános képletű csoportokat is, amely képletekben
d értéke 0-tól 3-ig terjed.

A sav formájú aP2 inhibitorok gyógyszerészetileg elfogadható sókat képezhetnek, így alkálifém-sókat, például lítium-, nátrium- vagy kálium-sókat, alkáliföldfém-sókat, például kalcium- vagy magnézium-sókat, valamint cink vagy alumínium-sókat, és egyéb kationokkal is sókat alkothatnak, ilyenek például az ammónium-, kolin-, dietanol-amin-, etilén-diamin-, terc-butil-amin-, terc-oktil-amin- vagy dehidroabietil-amin-sók.

Az aP2 inhibitorokat kívánt esetben egyéb diabétesz-ellenes ágenssel [amelyet itt mint „másik vércukor-csökkentő (antihiperglikémiás) ágens”-nek nevezünk] kombinációban is alkalmazhatjuk, amelyet orálisan a találmány szerinti adagolási formában, külön orális adagolási formában vagy injekcióban lehet beadni.

Ez a másik diabétesz-ellenes ágens lehet egy biguanid, egy szulfonil-karbamid, egy glükózidáz inhibitor, egy tiazolidin-dion, egy inzulin aktivátor, egy glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1), inzulin vagy egy PPAR α/γ kettős agonista és/vagy egy meglitinid.



Úgy gondoljuk, hogy egy α P2 inhibitor másik diabétesz-ellenes ágenssel kombinációban nagyobb vércukorszint-csökkentési eredmény ad, mint amely lehetséges lenne, ha ezeket a gyógyszereket egyedül adnánk, és a kapott eredmény nagyobb, mint ha az ezen gyógyszerek által külön-külön produkált vércukorszint-csökkentő hatásokat összegeznénk.

A másik diabétesz-ellenes ágens egy szájon át adható vércukorszint-csökkentő ágens lehet, előnyösen egy biguanid, például metformin vagy fenformin vagy ezek sói.

Ha a másik vércukor-csökkentő ágens egy biguanid, az α P2 inhibitor a biguanidhoz viszonyítva mintegy 0,01:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig, előnyösen mintegy 0,5:1 tömegaránytól mintegy 2:1 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

A másik vércukor-csökkentő ágens előnyösen egy szulfonil-karbamid is lehet, mint például gliburid (amely glibenclamid néven is ismert), glimepirid (az U.S.P. 4,379,785 számú szabadalmi irat ismerteti), glipizid, gliclazid vagy klórpropamid, egyéb ismert szulfonil-karbamidok vagy más vércukorszint-csökkentő ágensek, amelyek a β -sejtek ATP-függő csatornájára hatnak; előnyös ezek közül a gliburid.

Az α P2 inhibitor a szulfonil-karbamidhoz viszonyítva mintegy 0,01:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig, előnyösen mintegy 0,2:1 tömegaránytól mintegy 10:1 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

Az orális diabétesz-ellenes ágens egy glükózidáz inhibitor is lehet, mint például az akarbóz (az U.S.P. 4,904,769 számú szabadalmi irat ismerteti) vagy a miglitol (az U.S.P. 4,639,436



számú szabadalmi irat írja le), amelyet orális adagolási formában külön lehet beadni.

Az aP2 inhibitorot a glükózidáz inhibitorhoz viszonyítva mintegy 0,01:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig, előnyösen mintegy 0,5:1 tömegaránytól mintegy 50:1 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

Az aP2 inhibitorot egy tiazolidin-dion-típusú diabétesz-ellenes ágenssel vagy más inzulin aktivátorokkal (amelyek a nem-inzulin függő cukorbetegségben szenvedő páciensek inzulin iránti érzékenységét fokozzák) kombinációban is lehet alkalmazni, ilyenek például a troglitazon (a Warner-Lambert cég Rezulin® nevű készítménye, amelyet az U.S.P. 4,572,912 számú szabadalmi irat ismertet), rosiglitazon (SKB), pioglitazon (Takeda), a Mitsubishi cég MCC-555 jelű anyaga (ismerteti az U.S.P. 5,594,016 számú szabadalmi irat), a Glaxo-Wellcome cég GL-262570 jelű vegyülete, englitazon (CP-68722, Pfizer) vagy a darglitazon (CP-86325, Pfizer).

Az aP2 inhibitorot a tiazolidin-dionhoz viszonyítva mintegy 0,01:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig, előnyösen mintegy 0,5:1 tömegaránytól mintegy 5:1 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

A szulfonil-karbamidok és a tiazolidin-dion-származékok esetében az aP2 inhibitorral együtt egyetlen tablettába mintegy 150 mg-nál kevesebb orális diabétesz-ellenes ágenszt lehet bevinni.

Az aP2 inhibitorokat szájon át nem adható diabétesz-ellenes ágensekkel kombinációban is alkalmazhatjuk, ilyen ágensek az inzulin vagy a glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1), így a GLP-1



(1-36)-amid, GLP-1(7-36)-amid vagy a GLP-1(7-37) (amint ezeket az U.S.P. 5,614,492 számú szabadalmi irat ismerteti, amelyre itt mint referenciára hivatkozunk), és az ilyen kombinációkat injekcióban vagy bőrön át (transzdermálisan) vagy bukkálisan lehet beadni.

Ha jelen vannak, a metformint, a szulfonil-karbamidokat, mint a gliburid, glimepirid, glipirid, glipizid, klórpropamid és gliclazid, a glükózidáz inhibitorokat, így az akarbózt vagy a miglitolt vagy az inzulint a készítményekbe a fentebb leírtak szerint lehet bevinni, és a készítményeket olyan mennyiségben és adásmódban lehet alkalmazni, amint azt a Physician's Desk Reference című szakkönyv megadja.

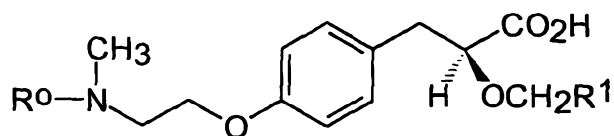
Ha jelen van, a metformint vagy ennek sóját mintegy 500 mg és mintegy 2000 mg közötti napi mennyiségben, egy vagy több dózisban, és naponta egytől négyig terjedő alkalommal lehet beadni.

Ha jelen van, a tiazolidin-dion diabétesz-ellenes ágenszt mintegy 0,01 mg és mintegy 2000 mg közötti napi mennyiségben, egy vagy több dózisban, és naponta egytől négyig terjedő alkalommal lehet beadni.

Ha jelen van, az inzulint olyan készítmény-formában, mennyiségben és adagolásban lehet beadni, amint azt a Physician's Desk Reference című szakkönyv megadja.

Ha jelen vannak, a GLP-1 peptideket orálisan bukkális adagolási formában, orron át vagy parenterálisan lehet beadni, amint azt az U.S.P. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 és az 5,631,224 számú szabadalmi iratok ismertetik, amelyekre itt mint referenciára hivatkozunk.

Az aP2 inhibitort egyéb diabétesz-ellenes ágenssel kombinációban is lehet alkalmazni, amely ágens lehet egy PPAR α/γ kettős agonista, mint például egy N-benzil-dioxo-tiazolidil-benzamid-származék, amelyeneket a WO 96/38428 számú szabadalmi iratban ismertetnek, mint például az 5-(2,4-dioxo-5-tiazolidinil-metil)-2-metoxi-N-[4-(trifluor-metil)-benzil]-benzamid (KRP-297), a WO 98/05531 számú szabadalmi iratban ismertetett 2-[[4-[(2,4-difluor-fenil)-1-heptil-ureido]-etil]-fenoxi]-2-metil-vaajsav, és a WO 97/25042 és a WO 96/04260 számú szabadalmi iratokban (SKB) leírt



általános képletű benzoxazol- és piridin-származékok vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, és/vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható szolvátjai, amely képletben

R⁰ jelentése 2-benzoxazolil- vagy 2-piridil-csoport; és

R¹ jelentése metoxi-metil- vagy trifluor-metil-csoport;

mint például az (S)-3-[4-{2-[N-(2-benzoxazolil)-N-metil-amino]-etoxi}-fenil]-2-(2-metoxi-etoxi)-propionsav vagy az (S)-3-[4-{2-[N-(2-benzoxazolil)-N-metil-amino]-etoxi}-fenil]-2-(2-trifluor-etoxi)-propionsav, vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható szolvátjai. Az alkalmazott dózisok megegyeznek a fenti hivatkozásokban megadottakkal.

Az aP2 inhibitort a PPAR α/γ kettős agonistához viszonyítva mintegy 0,01:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig, előnyösen mintegy 0,5:1 tömegaránytól mintegy 5:1 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

Ha az aP2 inhibitorot a PPAR α/γ kettős agonistával kombinációban alkalmazzuk, a kombinációt orális adagolási formában, például tablettában vagy kapszulában lehet beadni, amint ez a szakterületen járatosak számára nyilvánvaló.

Amennyiben jelen van, a meglitinidet, például a repaglinidet (Prandin[®], Novartis) vagy a nataglinidet (Starlix[®], Novartis) olyan készítményben, mennyiségben és dózisban lehet beadni, amint azt a Physician's Desk Reference című szakkönyv megadja.

Az aP2 inhibitorot a meglitinidhez viszonyítva mintegy 0,01:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig, előnyösen mintegy 0,5:1 tömegaránytól mintegy 50:1 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárás megvalósítása során alkalmazott gyógyszerkészítmény legalább egy aP2 inhibitorot egy másik diabétesz-ellenes ágenssel vagy anélkül, gyógyszerészetileg elfogadható vivő- vagy hígító anyaggal együtt tartalmaz. A gyógyszerkészítmény előállításánál a szokásos szilárd vagy folyékony vivőanyagokat vagy hígító anyagokat és a kívánt beadási módnak megfelelő gyógyszerészeti adalékokat lehet alkalmazni. A vegyületeket az emlős fajoknak, ideértve az embereket, majmokat, kutyákat és másokat, szájon át (orálisan) például tabletták, kapszulák, granulátumok vagy porok formájában, vagy parenterális úton, injekálható készítmények formájában is be lehet ezeket adni. A napi dózis felnőttek számára előnyösen 50 mg és 2000 mg közötti nagyságú, amelyet beadhatunk egyetlen adagban vagy elosztott adagok formájában naponta 1-4 alkalommal.

Az orális beadásra készített kapszula jellemzően aP2 inhibi-



tort (250 mg), laktózt (75 mg) és magnézium-sztearátot (15 mg) tartalmaz. A keveréket 0,25 mm (60 mesh) lyukbőségű szitán engedjük át, majd az 1. számú zselatin kapszulába töltjük.

Injekciós készítményt jellemző módon úgy állítunk elő, hogy 250 mg aP2 inhibitort aszeptikusan ampullába töltünk, majd aszeptikus körülmények között végzett fagyasztva szárítás (liofilizálás) után az ampullát leforrasztjuk. Az injekciós oldat előállításához az ampulla tartalmát 2 ml fiziológiai nátrium-klorid-oldattal keverjük össze, ekkor injektálható készítményhez jutunk.

A fentebb leírt szerkezeti kritériumoknak megfelelő vegyületek hatékonyságát *in vitro* vizsgáló rendszerben határozzuk meg, amelyben az aP2 gátlásának erősségét az aP2-höz kötött fluoreszcens szubsztrátnak az inhibitor által való kiszorítása jellemzi. Az inhibitorok gátlási állandóját (K_i érték) a következő módszerrel lehet meghatározni.

Tisztított rekombináns humán aP2 protein előállítása

A rekombináns humán aP2 proteint a standard rekombináns DNS technológiával állítjuk elő. Tipikus esetben az aP2-t a teljes hosszúságú humán aP2 cDNS-t tartalmazó pET11a vektorral transformált BL21(D53) jelű *E. coli* törzsben heterológ expresszióval termeljük [C.A. Baxa, R.S. Sha, M.K. Buel, A.J. Smith, V. Matarese, L.L. Chinander, K.L. Boundy és D.A. Bernlohr, *Biochemistry*, 28, 8683-8690 (1989) és Z. Xu, M.K. Buel, L.J. Banaszak és D.A. Bernlohr, *J. Biol. Chem.*, 266, 14367-14370]. Az *E. coli*ből kinyert aP2-t a Xu által leírt eljárással tisztítjuk, ekkor lényegében homogén, mintegy 14600 dalton molekulatömegű



aP2 proteint kapunk, amely az endogén zsírsavaktól mentes. A tisztított aP2 protein egy mol proteinre számítva egészen egy mol mennyiségű szabad zsírsav megkötésére képes. A rekombináns aP2 protein kötési és szerkezeti tulajdonságai az előzőleg a zsírszövetből izolált aP2 proteinével azonosnak mutatkoznak.

Az aP2 inhibitorok *in vitro* vizsgálata

Az aP2 inhibitorokat homogén fluoreszcencián alapuló kompetitív vizsgálattal értékeljük, amelyben vizsgálati szubsztrátként aP2 proteint és 1,8-anilino-naftalin-szulfonsavat (1,8-ANS) alkalmazunk. Ez a kompetitív vizsgálat a Kane és Bernlohr által előzőleg leírt általános vizsgáló eljárás adaptálása [C.D. Kane és D.A. Bernlohr, *Anal. Biochem.*, 233, 197-204 (1996) és E. Kurian, W.R. Kirk és F.G. Prendergast, *Biochemistry*, 35, 3865-3874 (1996)]. Az eljárás azon alapul, hogy az aP2 protein kötőhelyéhez kapcsolódó 1,8-ANS fluoreszcens kvantum-hozama megnő. A vizsgálatban az inhibitor, az 1,8-ANS-t és az aP2 proteint megfelelő koncentrációban alkalmazzuk abból a célból, hogy a vizsgált vegyületekre nézve az inhibitor kötődési állandóját (K_i) ki tudjuk számítani. A K_i érték kiszámítása a korábban Kurian által a disszociációs állandó kiszámítására leírt eljáráson alapul. Az alacsonyabb (kisebb) K_i érték azt mutatja, hogy a vegyületek nagyobb affinitással kötődnek az aP2 proteinhez.

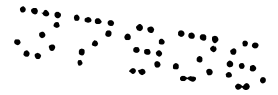
Az itt leírt inhibitorok vizsgálata során az aP2 10 mM kálium-foszfát-pufferoldatban (pH 7,0) feloldott 5 μ M mennyiségét sorozatban a vizsgálandó vegyület azonos mennyiségével összekeverjük, majd sorozatban növekvő koncentrációban (0-tól 5 μ M-ig) 1,8-ANS-t adunk hozzá. A vizsgálatot jellemzően 96 mélyedékes leme-



zen végezzük, és a reagenseket robotizált szerkezettel (Packard Multiprobe 104) adagoljuk. A fluoreszcencia értékeket mindegyik vizsgálatban Cytofluor-4000 több hullámhosszon mérő fluoreszcens lemezleolvasóval (Perceptive Biosystems) mérjük meg; gerjesztő hullámhossz 360 nm, és az emisszió hullámhossza 460 nm, vagy más megfelelő spektrofluorométert alkalmazunk. A vizsgálat előkészítésénél a vizsgálandó vegyületekből dimetil-szulfoxiddal 10 mM koncentrációjú oldatot készítünk. Valamennyis hígítást és vizsgálati adagolást 10 mM koncentrációjú kálium-foszfát-pufferoldattal (pH 7,0) végzünk.

Az inhibitor-aP2 komplex röntgenspektroszkópai vizsgálata a szakterületen járatosak által a korszerű biofizikai módszertan alkalmazásával és a kereskedelemben beszerezhető készülékekkel végezhető el. Ezeket a krisztallográfiai adatokat arra lehet felhasználni, hogy egyértelműen meghatározzuk, vajon a találmány szerint alkalmazott vegyület megfelel-e az aP2 gátlásához szükséges szerkezeti feltételeknek. Egy ilyen röntgenspektroszkópiás krisztallográfiai meghatározást alább ismertetünk.

Az inhibitorral komplexet képezett aP2 kristályait jellemzően a függő csepp (hanging drop) eljárással növesztjük. Az aP2-t, 8,3 mg/ml koncentrációban, az inhibitor 0,1 M Trisz-HCl, pH 8,0, 1 tömeg/tf dimetil-szulfoxidos 1-5 mM koncentrációjú oldatával elő-egyensúlyba hozzuk 4 órán keresztül. A kiegyensúlyozott protein-oldatot és a rezervoár-oldatot 1:1 arányban tartalmazó 2 µl térfogatú cseppeket műanyag fedőlemezekon szuszpendáljuk, majd 1 ml térfogatú, 2,6-3,0 M ammónium-szulfátot tartalmazó 0,1 M Trisz-HCl, pH 8,0 oldat 1 ml-ével ismét kiegyensúlyozzuk. A



kristályok jellemző módon 2-3 nap elteltével jelennek meg, és legnagyobb méretüket 2 héten belül érik el. Az adatokat jellemzően gyorsfagyasztott (Oxford Cryosystems) egykristályokon Rigaku forgó anód és egy Bruker többcsatornás területi (tér) detektor R-axis II képképző sík detektorával gyűjtjük össze. A diffrakciót következetesen 2,0 Angströmnél jobb felbontásig, gyakran 1,5 Angström felbontáson túl is vizsgáljuk. Az adatokat vagy DENZO/SCALEPACK (R-axis II data) vagy Xengen (Bruker data) szoftver segítségével dolgozzuk fel. A szerkezet finomításához XPLOR, a modell felépítéséhez pedig a CHAIN molekuláris modellezési csomagot alkalmazzuk. Egy finomítási lépés után az $F_o - F_c$ térképen jellemzően látszik az inhibitornak az aP2 kötési üregébe való könnyű beépülése. A közelítő illesztéseket és finomításokat addig folytatjuk, amíg az elektronsűrűségi térképen vagy az R-free-n javulás tovább már nem észlelhető.

A leíráshoz mellékelte ábra a humán aP2-höz kötött XVIA képletű vegyület számítógéppel generált röntgenspektroszkópiás rész-szerkezetét ábrázolja. A világosszürke gömbök és pálcikák a XVIA képletű vegyületet mutatják. Az Arg106, Arg126 és a Tyr128 maradékokat sötétszürke gömbök és pálcikák jelzik. A sötét gömb a diszkrét kötési üreg térbeli szerkezetét mutatja, amelyet a Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76 és Arg78 maradékok képeznek. A XVIA képletű vegyület 4-klór-fenil-szubsztituense láthatóan a diszkrét üregbe van kötve, a hidroxicsoport pedig az Arg-Tyr-Arg maradékokhoz kötődik.



Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás diabétesz, inzulin rezisztencia, elhízás, hiperglikémia, hiperinzulinémia vagy zsírsavak vagy glicerin megemelkedett vérszintje vagy hipertrigliceridémia kezelésére, azzal jellemezve egy ilyen kezelést igénylő emlős fajnak egy aP2 inhibitor terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben az aP2 inhibitor az aP2 proteinhoz kötődik, és ennek működését és/vagy ennek a szabad zsírsavakat megkötő képességét gátolja.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben az aP2 inhibitor egy hidrogénhidkötés donátor vagy akceptor csoportot tartalmaz, és az aP2 proteinen belül közvetlenül vagy egy közbenső vízmolekulán keresztül ionos vagy hidrogén kötésen át a humán aP2 protein egy, két vagy három aminosav-maradékával, az Arg106, Arg126 és a Tyr128 aminosav-maradékokkal lép kölcsönhatásba.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, amelyben a hidrogénhidkötés donátor vagy akceptor csoportja természetét tekintve savas jellegű.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, amelyben az illető aP2 inhibitor egy további szubsztituens is tartalmaz, amely az aP2 proteinen belül egy diszkrét „üregge” (pocket) kötődik és/vagy ezzel kölcsönhatásba lép, és ezt az „üreget” a humán aP2 proteinen megközelítően a Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76 és Arg78 aminosav-maradékok képezik.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, amelyben az illető további szubsztituens természetét tekintve hidrofób jellegű.



7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, amelyben az illető aP2 inhibitorban a hidrogénhídkötés donor/akceptor csoportja és a további szubsztituens csoport közötti térbeli távolság mintegy 7 Angströmtől mintegy 15 Angströmig terjedő nagyságú.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a kezelt betegség II típusú diabétesz.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben az aP2 inhibitor gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy prodrog észtere formájában alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben az aP2 inhibitor egy oxazol gyűrűt vagy ezzel analóg gyűrűt, egy pirimidin-származékot vagy egy piridazinon-származékot tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, amelyben az aP2 inhibitor egy szubsztituált benzoil- vagy bifenilil-2-oxazolil-alkánsav-származék, egy oxazol-származék, egy 2-tio-4,5-difenil-oxazolil-S-származék, egy fenil-heterociklil-oxazol-származék, egy diaril-oxazol-származék, egy 4,5-difenil-oxazol-származék, egy oxazol-karbonsav-származék, egy fenil-oxazolil-oxazol-származék vagy egy 2-(4,5-diaril)-2-oxazolil-szubsztituált fenil-alkánsav-származék.

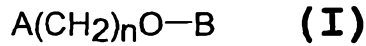
12. A 10. igénypont szerinti eljárás, amelyben az aP2 inhibitor egy 2-(benzil-oxi)-pirimidin-származék, egy dihidro-(alkil-tio)-(naftil-metil)-oxi-pirimidin-származék, egy tiouracil-származék vagy egy α -szubsztituált pirimidin-tio-alkil- vagy -alkil-éter-származék

13. A 10. igénypont szerinti eljárás, amelyben az aP2 inhibitor egy piridazinon-ecetsav-származék.



14. A 10. igénypont szerinti eljárás, amelyben az aP2 inhibitor

(I) egy



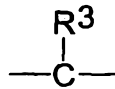
általános képletű benzoil-fenil- vagy bifenilil-alkánsav-
-származék – amely képletben

A jelentése



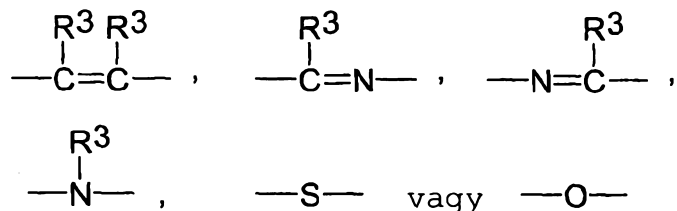
általános képletű csoport, amely képletben

X jelentése -N- vagy



általános képletű csoport;

Z jelentése az



általános képletű csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy fenil-
csoport;

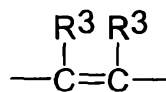
R² jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
vagy

R¹ és R² együtt egy benzolgyűrűt képeznek; azzal a fenntartással,
hogy ha

X jelentése -N-; akkor



Z jelentése a

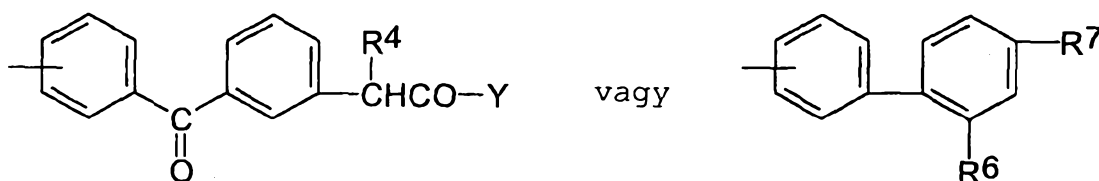


általános képletű csoporttól különböző.

R³ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

n értéke 1 vagy 2;

B jelentése az alábbi



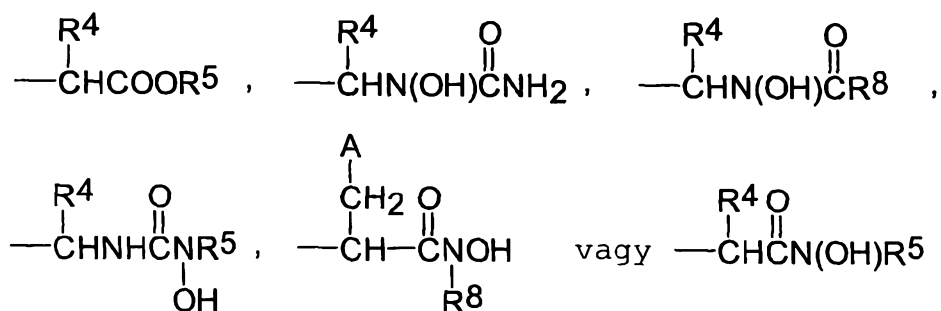
általános képletű csoport, amely képletben

Y jelentése -OR⁵ vagy -N(OH)R⁸ általános képletű csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése, egymástól függetlenül, egyaránt hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R⁶ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy nitrocsoport;

R⁷ jelentése



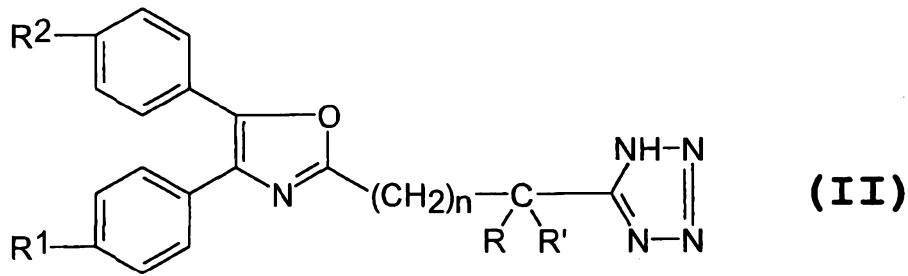
általános képletű csoport;

R⁸ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

m értéke 0-tól 3-ig terjed -

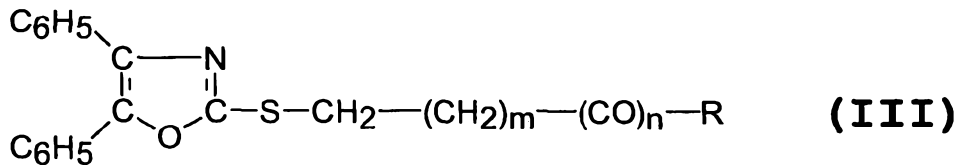
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(II) az alábbi



általános képletű oxazol-származékok – amely képletben
 R és R' azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom
 vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport;
 R¹ és R² azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogén- vagy
 halogénatom vagy alkil-oxi-csoport, amelyben az alkil-rész
 1-4 szénatomos, és adott esetben elágazó láncú; és
 n értéke 3-tól 6-ig terjed –
 valamint ezek sói;

(III) az alábbi



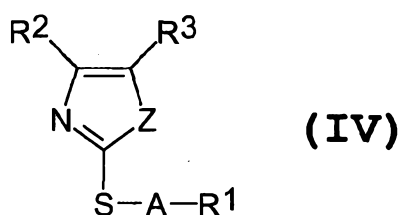
általános képletű 2-tio-4,5-difenil-oxazol-S-származékok – amely
 képletben

m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1; és

R jelentése hidrox-, alkoxi- vagy aminocsoport –
 és ezek gyógyszerészetileg elfogadható addíciós sói;

(IV) az alábbi



általános képletű azol-származékok – amely képletben

R^1 jelentése karboxi-, észteresített karboxi- vagy funkcionálisan másként módosított karboxicsoport;

R^2 és R^3 jelentése egyaránt legfeljebb 10 szénatomos arilcsoport;

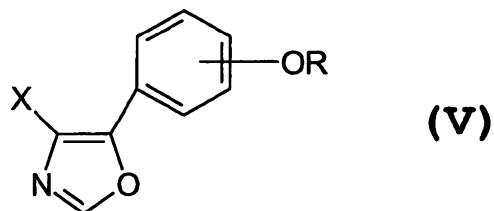
A jelentése C_nH_{2n} általános képletű csoport, amelyben

n értéke 1-től 10-ig terjedő egész szám; és

Z jelentése oxigén- vagy kénatom –

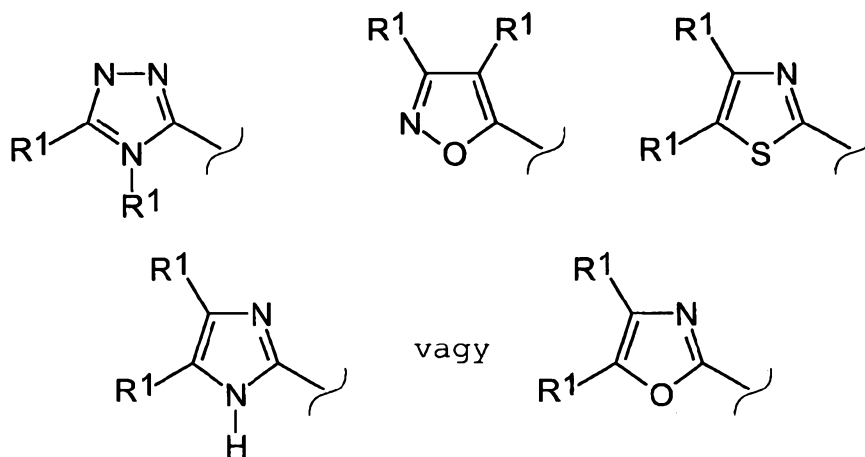
és ezek fiziológiailag elfogadható sói;

(V) az alábbi



általános képletű fenil-heterociklil-oxazol-származékok – amely képletben

X jelentése

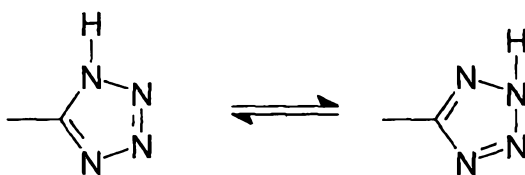


általános képletű csoport, amely képletben

R jelentése $-CH_2R^2$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése fenil- vagy Th-csoport;

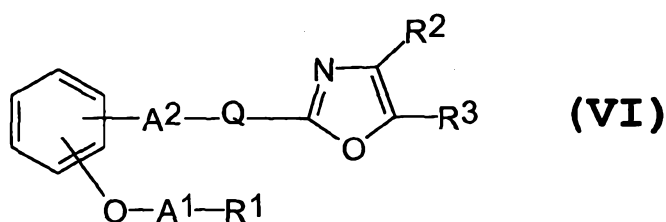
R^2 jelentése



vagy $-\text{CO}_2\text{R}^3$ általános képletű csoport; és

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport –
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(VI) az alábbi



általános képletű diaril-oxazol-származékok – amely képletben

R^1 jelentése karboxi- vagy védett karboxicssoport;

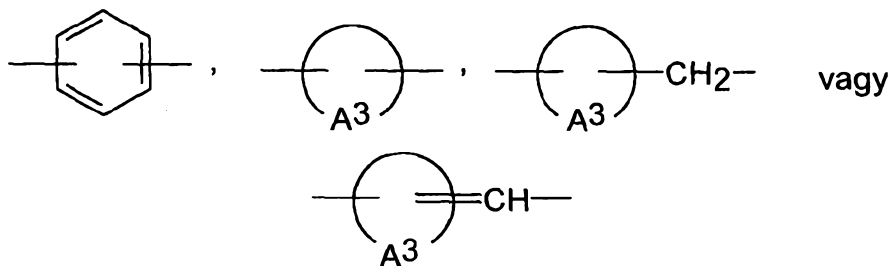
R^2 jelentése arilcsoport;

R^3 jelentése arilcsoport;

A^1 jelentése rövid szénláncú alkiléncsoport;

A^2 jelentése kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkiléncsoport; és

$-\text{Q}-$ jelentése



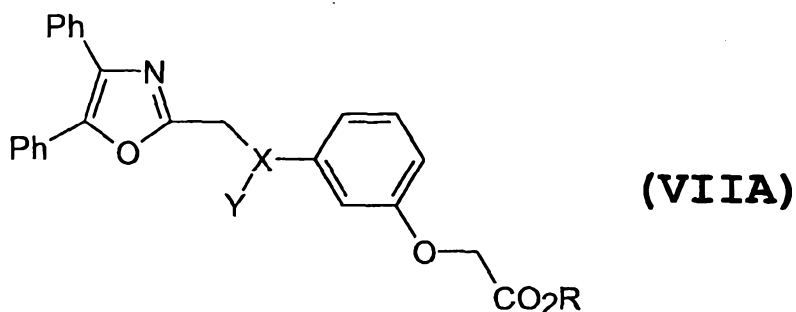
általános képletű csoport, (amelyekben az



általános képletű csoport ciklo(rövid szénláncú)alkán vagy
ciklo(rövid szénláncú)alkén jelentésű) –

és amelyek mindegyike megfelelő szubsztituens(eke)t hordozhat;

(VII) az alábbi általános képletű 4,5-difenil-oxazol-
-származékok



– amely képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;

Y jelentése hidrogénatom, illetve $-\text{CO}_2\text{R}^1$ vagy $-\text{CO}_2\text{R}^2$ általános képletű csoport, azzal a fenntartással, hogy ha

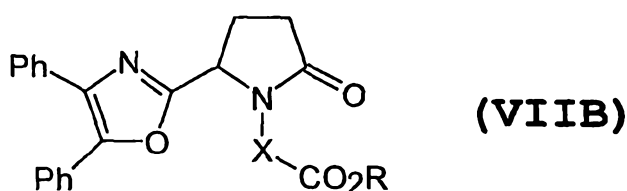
X jelentése metincsoport, akkor

Y jelentése csak hidrogénatomtól különböző lehet;

R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport; és

R^2 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport;

továbbá az alábbi



általános képletű vegyületek – amely képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

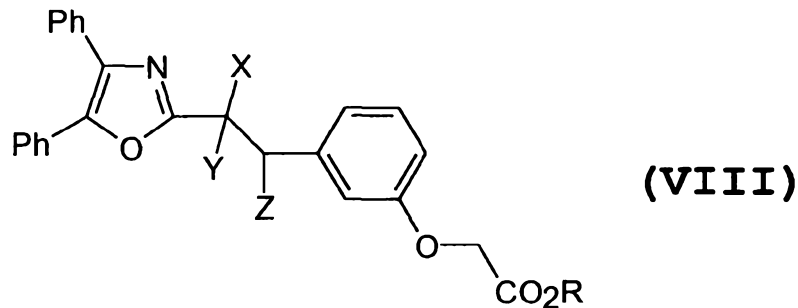
X jelentése $-(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoport, illetve para vagy meta helyzetben $-\text{OR}^2$ általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R^2 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport; és

n értéke 4-től 8-ig terjedő egész szám –

és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(VIII) az alábbi



általános képletű oxazol-karbonsav-származékok – amely képletben Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy együtt egy kémiai kötést képeznek;

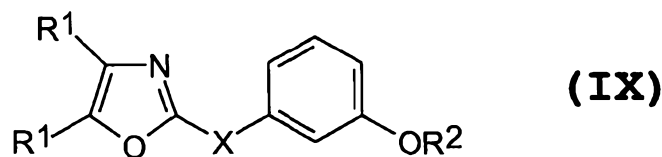
X jelentése cianocsoport, illetve $-\text{CO}_2\text{R}^1$ vagy $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ általános képletű csoport;

R és R^1 jelentése egymástól függetlenül vagy együtt hidrogén- vagy nátriumatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül vagy együtt hidrogén-atom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport –

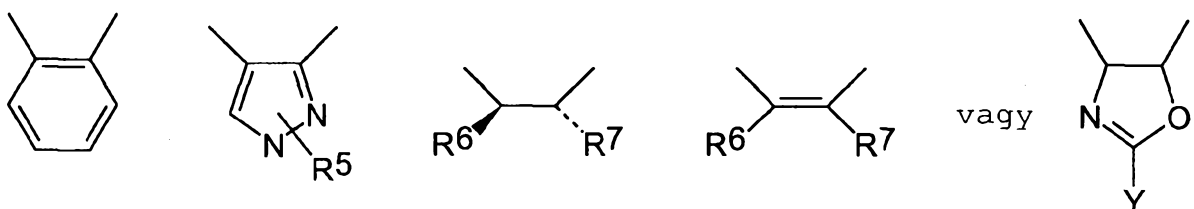
vagy ezek alkálifémekkel alkotott sói.

(IX) az alábbi



általános képletű fenil-oxazolil-oxazol-származékok – amely képletben

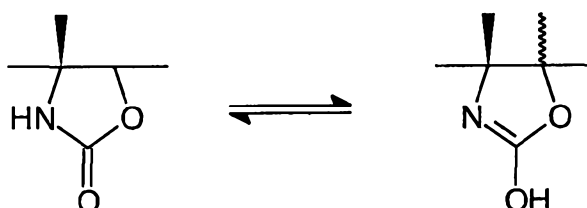
X jelentése



általános képletű csoport;

Y jelentése metil-, fenil- vagy hidroxicsoport, azzal a fenn-
tartással, hogy ha

Y jelentése hidroxicsoport, akkor a vegyületek a



képletek szerinti keto-enol tautomer formákban léteznek;

R¹ jelentése fenil- vagy Th-csoport;

R² jelentése -CH₂R³ általános képletű csoport;

R³ jelentése -CO₂R⁴ általános képletű csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

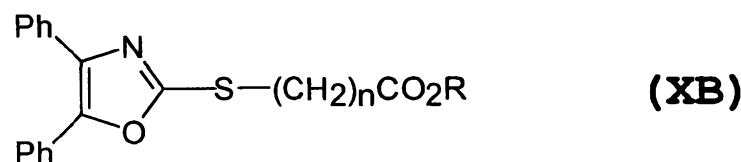
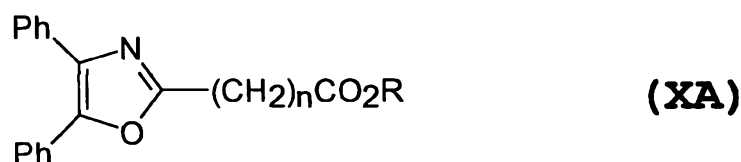
R⁵ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R⁶ jelentése OHCHN- képletű csoport vagy aminocsoport; és

R⁷ jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport –

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(X) az alábbi általános képletű 2-(4,5-diaril)-2-oxazolil-
-szubsztituált fenoxi-alkánsavak és észterek



(– amely képletekben

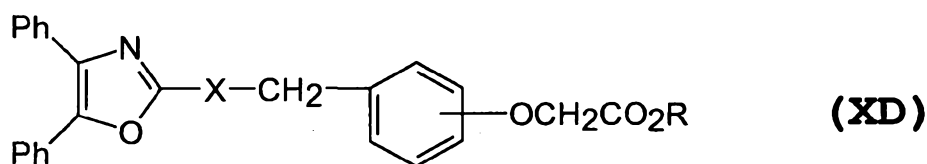
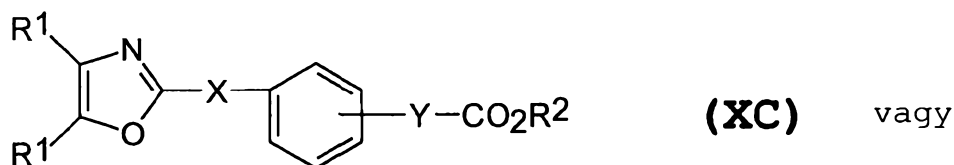
n értéke 7-től 9-ig terjed;

R jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

vagy ha

R jelentése hidrogénatom –

ezek alkálifémekkel alkotott sói);



– amely képletben

R¹ jelentése fenil- vagy tienilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport vagy CO₂-vel együtt 1-tetrazolilcsoport;

X jelentése két vegyértékű összekötő csoport, amelyet az etilén-, etenilén- vagy a metilén-oxi-csoport (-CH₂-O-) közül választunk ki;

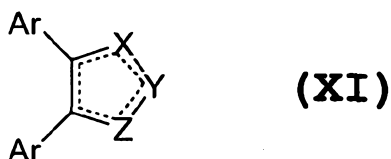
Y jelentése a fenilcsoport 3. vagy 4. pozíciójához kapcsolódó két vegyértékű összekötő csoport, amelyet a metilén-oxi- (-CH₂-O-), etilén- vagy eteniléncsoport közül választunk ki;

vagy ha

R² jelentése hidrogénatom –

ezek alkálifémekkel alkotott sói.

(XI) a



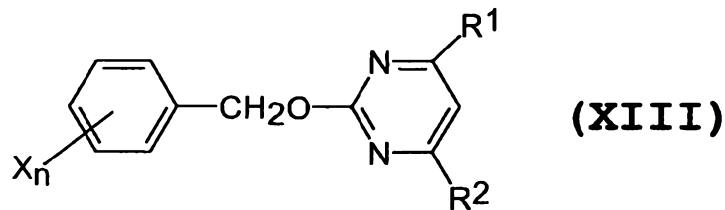
általános képletű 4,5-diaril-heterociklusok – amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy fluor-, klór- vagy brómatommal vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, alkil- vagy fenilcsoport vagy fluor-, klór- vagy brómatommal vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport; és

R³ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

(XIII) a



általános képletű 2-(benzil-oxi)-pirimidin-származékok, amely képletben

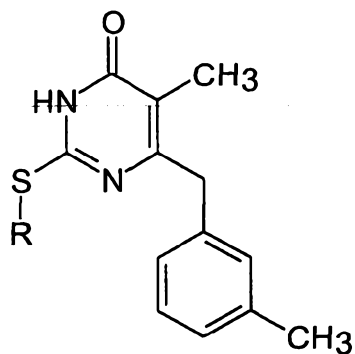
R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül egyaránt hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 3-5 szénatomos alkenil-, 3-5 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alkenil-oxi-, 3-5 szénatomos alkinil-oxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy fenilcsoport, azzal a fenntartással, hogy R¹ és R² közül legalább az egyik jelentése hidroxicssoport;

n értéke 0-tól 5-ig terjedő egész szám; és

mindegyik X jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, ha n értéke 1-nél nagyobb, akkor halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 7-9 szénatomos

aralkil-oxi-, fenil-, hidroximetil-, karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy nitrocsoport;

(XIV) a

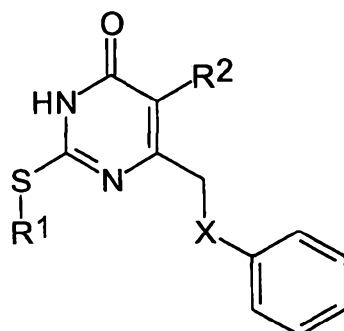


(XIVA)

(3a) R= szek-butil

(3b) R=ciklopentil

(3c) R=ciklohexil

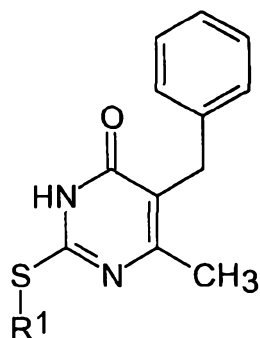


(XIVB)

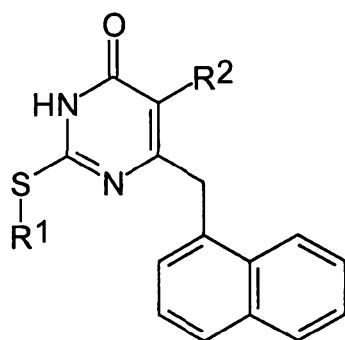
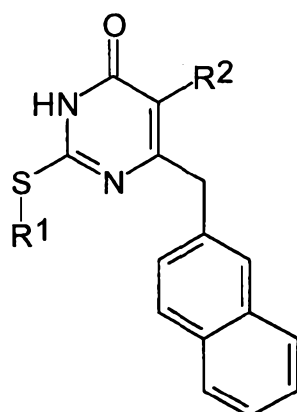
(5) X=CH₂

(6) X=O

(7) X=S



(XIVC)

**(XIVD)****(XIVE)**

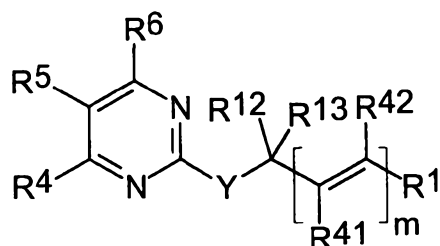
általános képletű dihidro-(alkil-tio)-(naftil-metil)-oxo-pirimidinek, amely képletben

R^1 jelentése szek-butil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

a fenti tautomereket is beleértve;

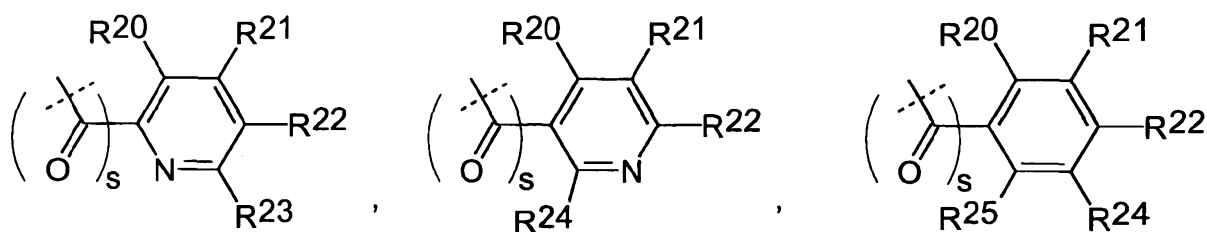
(XVI) a

**(XVI)**

általános képletű α -szubsztituált pirimidin-tio-alkil- és -alkil-éter vegyületek - amely képletben

m értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése a $-\text{CO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{CONR}^{54}\text{R}^{55}$, illetve az alábbi



általános képletű csoportok közül kiválasztott szubsztituens,
amely képletekben

s értéke 0 vagy 1; és

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} és R^{25} jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil- vagy nitrocsoporth, halogénatom, hidroxil-, ciano-, fenil-, fenil-tio- vagy sztirilcsoport, illetve a $-\text{CO}_2(\text{R}^{31})$, $-\text{CON}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, $-\text{CO}(\text{R}^{31})$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^{31})(\text{R}^{33})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{31})[\text{CO}(\text{R}^{33})]$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{31})[\text{SO}_2(\text{R}^{33})]$ általános képletű csoport közül választjuk ki; vagy

R^{20} és R^{21} vagy R^{21} és R^{22} vagy R^{22} és R^{23} együtt 0 vagy 1 oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, ahol a telítetlen gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$ általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, továbbá $-\text{CO}_2(\text{R}^{31})$, $-\text{CON}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, $-\text{CO}(\text{R}^{31})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{31})[\text{CO}(\text{R}^{33})]$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{31})[\text{SO}_2(\text{R}^{33})]$ általános képletű csoporttal, ciano-, 2,2,2-trifluor-etil-, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-izopropil- vagy fenilcsoporttal



szubsztituált lehet, és a telített gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-$ $-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal vagy egy oxocsoporttal ($=O$) szubsztituált lehet;

n értéke 0-tól 3-ig terjed; és

R^{31} , R^{32} és R^{33} jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport közül választjuk ki; vagy

R^{31} és R^{32} azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy -pirrolidinil-, -piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tio-morfolinil-, -4-piperazinil-, -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűk közül kiválasztott gyűrűt, vagy egy tagot képeznek, amely utóbbit az 1-ciklohexenil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 2-imidazolil-, 4-imidazolil-, 2-benzotiazolil-, 2-benzoxazolil-, 2-benzimidazolil-, 2-oxazolil-, 4-oxazolil-, 2-tiazolil-, 3-izoxazolil-, 5-izoxazolil-, 5-metil-3-izoxazolil-, 5-fenil-3-izoxazolil-, 4-tiazolil-, 3-metil-2-pirazinil-, 5-metil-2-pirazinil-, 6-metil-2-pirazinil-, 5-klór-2-tienil-, 3-furil-, 2-benzo-furanil-, 2-benzo-tienil-, 2H-1-benzo-pirán-3-il-, 2,3-dihidro-5-benzo-piranil-, 1-metil-2-imidazolil-, 2-kinoxalinil-, 5-piperonil-, 4,7-diklór-2-benzoxazolil-, 4,6-dimetil-2-



-pirimidinil-, 4-metil-2-pirimidinil-, 2,4-dimetil-6-pirimidinil-, 2-metil-4-pirimidinil-, 4-metil-6-pirimidinil-, 6-klór-5-piperonil-, 5-klór-imidazol[1,2-a]piridin-2-il-, 1H-3-indenil-, 1H-2-metil-2-indenil-, 3,4-dihidro-1-naftil-, S-4-izopropenil-1-ciklohexenil- vagy 4-dihidro-2-naftil-csoport közül választunk ki;

R⁵³ jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport (amely adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált), vagy egy 0 vagy 1 oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú telítetlen gyűrű, (amely telítetlen gyűrű adott esetben hidrogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal szubsztituált) közül kiválasztott csoport;

R⁵⁴ és R⁵⁵ jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, allil- vagy fenilcsoport (amely adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált) közül kiválasztott szubsztituens, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, -pirrolidinil-, -piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tio-morfolinil-, -4-piperazinil- vagy -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűt képeznek;

R⁴¹ és R⁴² jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek,



hidrogénatom és 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választjuk ki;

R¹² jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, ciano-, karbamoil-, N,N-bisz(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-, karbonil-, hidroximetil-, aminometil- vagy trifluorometil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

R¹³ jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy trifluorometil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

Y jelentését -S-, -S(O)-, -S(O)₂ vagy -O- közül választjuk ki;

R⁴ jelentése hidroxicssoport;

R⁵ jelentése a hidrogénatom, hidroxietil- vagy (terc-butildimetil-szilil-oxi)-etil-csoport (-C₂H₄-O-TBDMS), halogénatom, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 2-klóretil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül kiválasztott szubsztituens, azzal a fenntartással, hogy R⁵ jelentése csak izobutilcsoporttól különböző lehet; vagy ha

R⁶ jelentése hidroxicssoport, akkor

R⁴ és R⁵ együtt öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, amely a pirimidin-gyűrűvel együtt a 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin, furo[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-furo[2,3-d]pirimidin, tieno[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin, 1H-purin, pirimido[4,5-d]pirimidin, pteridin, pirido[2,3-d]pirimidin vagy kinazolin közül kiválasztott gyűrűrendszert képez, ahol a telítetlen gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szén-



atomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$ általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, illetve $-\text{CO}_2(\text{R}^{31})$, $-\text{CON}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, $-\text{CO}(\text{R}^{31})$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})[\text{CO}(\text{R}^{33})]$ vagy $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})[\text{SO}_2(\text{R}^{33})]$ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, és a telített gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$ általános képletű csoporttal vagy egy oxocsoporttal (=O) szubsztituált lehet; és

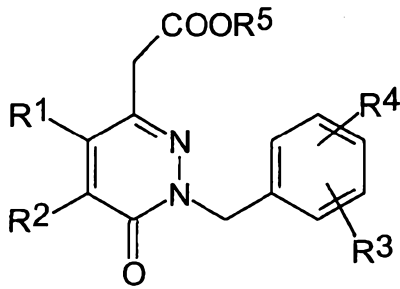
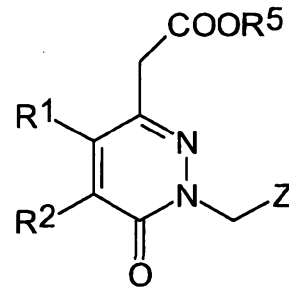
R^6 jelentését a hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano- vagy trifluor-metil-csoport, illetve a $-\text{CO}_2(\text{R}^{61})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{61}$ vagy a $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{61})(\text{R}^{62})$ általános képletű csoportok közül választjuk ki, ahol

R^{61} és R^{62} jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy az adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport közül kiválasztott szubsztituens; vagy

R^{61} és R^{62} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, -pirrolidinil-, piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tio-morfolinil-, -4-piperazinil- vagy -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűt képeznek -

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, hidrátjai, N-oxidjai és szolvátjai;

(XVII) a

**(XVIIA)****(XVIIIB)**

általános képletű vegyületek, amely képletekben

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-
-csoport, ahol az alkilcsoport szubsztituenseket, például
halogénatomot, trifluor-metil-, metoxi-, metil-tio- vagy
nitrocsoportot hordozhat; vagy

R^1 és R^2 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, meti-
lén-dioxi-csoportot képezhetnek; vagy

R^1 és R^2 együtt 3-7 szénatomos nem-aromás gyűrűt vagy egy
heterociklust képezhetnek, amely utóbbi piridin, pirazin,
pirimidin, piridazin, indol vagy pirazol vagy egy oxigéntar-
talmú heterociklus, így pirán vagy furán, vagy egy kéntar-
talmú heterociklus, például tiopirán vagy tiofén lehet, és a
heterociklusok adott esetben halogénatommal vagy
alkilcsoporttal szubsztituáltak;

R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom,
trifluor-metil-, metoxi-, metil-tio- vagy nitrocsoport; vagy

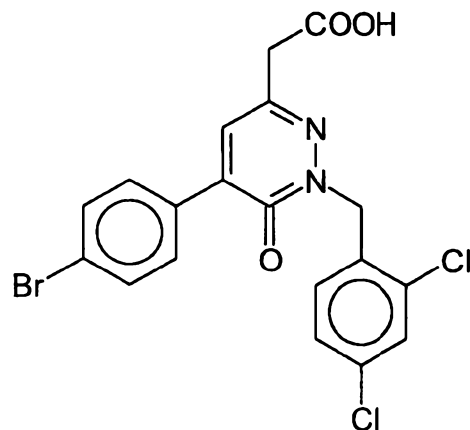
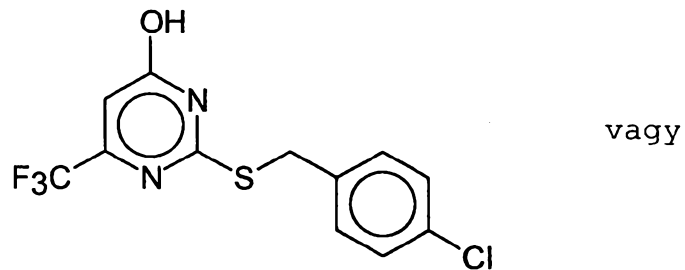
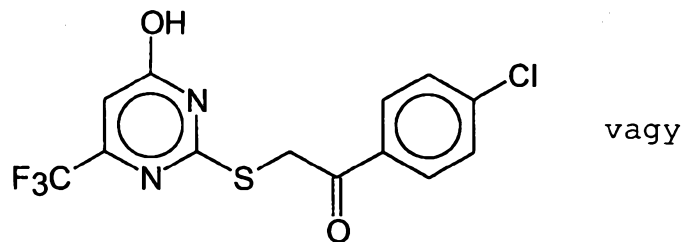
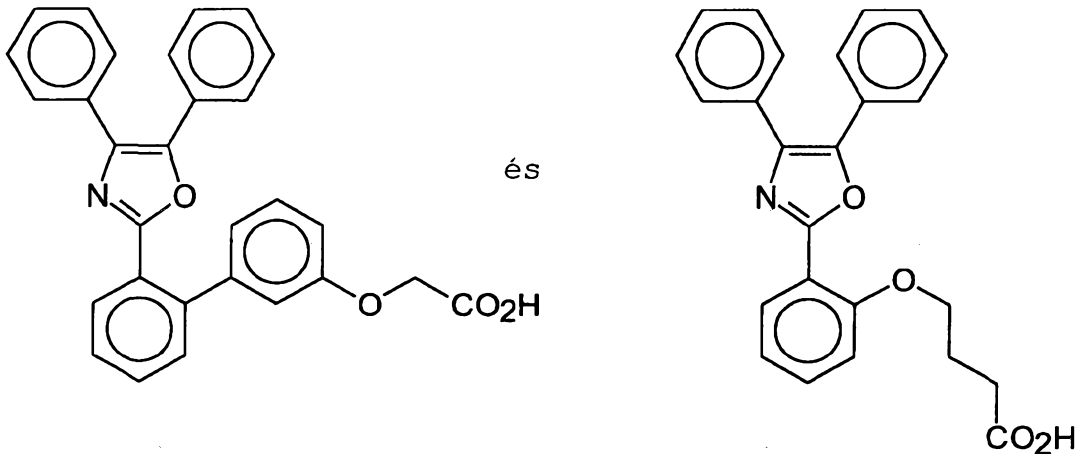
R^3 és R^4 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, meti-
lén-dioxi-csoportot képezhetnek;

R^5 jelentése hidrogénatom; és

Z jelentése heterociklus, amely piridin, tiazol, benzotiazol, benz-

imidazol vagy kinolin lehet, és amely Z csoport adott esetben halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált lehet.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben az alkalmazott aP2 inhibitor szerkezete a következő:





16. Gyógyszerkészítmény, amely egy aP2 inhibitor és egy másik típusú diabétesz-ellenes hatóanyagot tartalmaz.

17. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a diabétesz-ellenes hatóanyag egy biguanid, egy szulfonil-karbamid, egy glükozidáz-inhibitor, egy tiazolidin-dion, egy inzulin aktivátor, egy glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1), inzulin, egy PPAR α/γ kettős agonista és/vagy egy meglitinid.

18. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a diabétesz-ellenes hatóanyag metformin, gliburid, glimepirid, glipirid, glipizid, klórpropamid, gliclazid, akarbóz, miglitol, troglitazon, inzulin, KRP-297, repaglinid és/vagy nataglinid.

19. A 16. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az aP2 inhibitor a diabétesz-ellenes hatóanyaghoz viszonyítva mintegy 0,01:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig van jelen.

20. Eljárás inzulin-rezisztencia, diabétesz, elhízás, hiperglikémia, hiperinzulinémia vagy a szabad zsírsavak vagy a glicerin megemelkedett vérszintje vagy hipertrigliceridémia kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlős fajnak egy 16. igénypont szerinti gyógyszerkombináció terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

67-1 = 68 oldal

08 17
2001. 10. 24.

A meghatalmazott:



A2

