



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040172A A2

HR P20040172A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 45/06**
A 61 K 31/445
A 61 P 3/00
A 61 K 31/4545
A 61 K 35/78
A 61 K 31/397

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 20.02.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/08907

Datum podnošenja međunarodne prijave 09.08.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/018059

Datum međunarodne objave 06.03.2003.

(31) Broj prve prijave: 101 40 170.1
101 42 455.8

(32) Datum podnošenja prve prijave: 22.08.2001.
31.08.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
DE

(71) Podnositelj prijave:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, DE

(72) Izumitelji:

Heiner Glombik, Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim, DE
Wendelin Frick, Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach, DE
Hans-Ludwig Schaefer, Steingasse 7, 65239 Hochheim, DE
Werner Kramer, Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim, DE

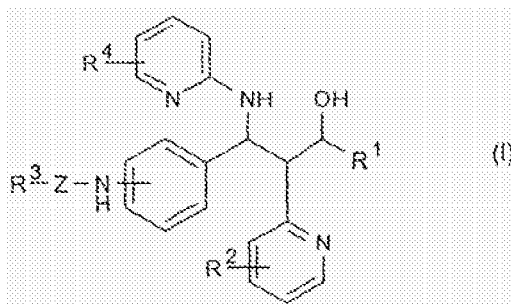
(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

KOMBINIRANI PRIPRAVCI S ARILOM SUPSTITUIRANIH DERIVATA PROPANOLAMINA S DRUGIM AKTIVNIM SASTOJCIMA I NJIHOVA UPOTREBA

(57) Sažetak: Izum se odnosi na mješavine tvari koje sadrže derivate propanolamina formule I,



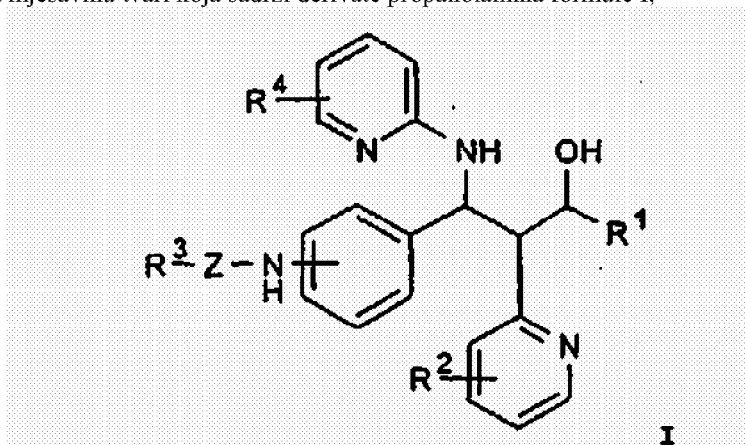
u kojoj radikali imaju navedena značenja, te njihove fiziološki prihvatljive soli, njihove fiziološki funkcionalne derivate s drugim aktivnim tvarima.

HR P20040172A A2

OPIS IZUMA

U EP 1 117 645 su opisani derivati propanolamina s hipolipidemijskim djelovanjem.

- 5 Izum se temelji na zadatku da se pripravi mješavinu tvari, odnosno kombinirani pripravak derivata propanolamina formule I s drugim aktivnim tvarima, koje imaju sinergistički učinak. Posebno, hipolipidemijski učinak derivata propanolamina formule I u kombiniranim pripravcima se treba nadproporcionalno pojačati sa sinergističkim učinkom daljnjih aktivnih tvari.
- 10 Izum se stoga odnosi na mješavinu tvari koja sadrži derivate propanolamina formule I,

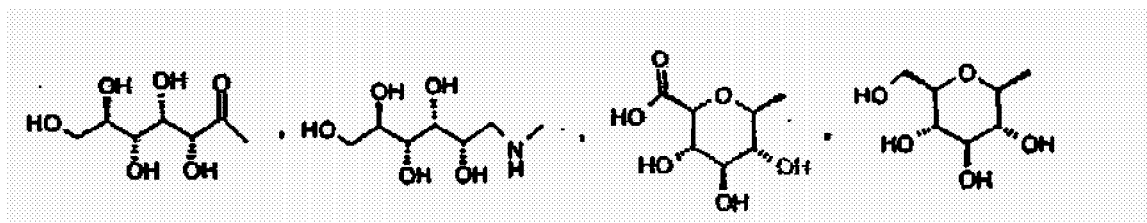


u kojoj

- R^1 je fenil, heteroaril, nesupstituiran ili prema potrebi supstituiran s jednim do tri međusobno neovisna radikala, pri čemu aromat ili heteroaromat može biti jednostruko do trostruko supstituiran sa supstituentom odabranim iz niza koji čine fluor, klor, brom, jod, OH, CF₃, -NO₂, -CN, (C₁-C₈)-alkoksi, (C₁-C₈)-alkil, -NH₂, -NH-R⁹, -N(R⁹)R¹⁰, CHO, -COOH, -COOR¹¹, -(C=O)-R¹², (C₁-C₆)-alkil-OH, (C₁-C₆)-alkil-(OH)-fenil, (C₁-C₆)-alkil-CF₃, (C₁-C₆)-alkil-NO₂, (C₁-C₆)-alkil-CN, (C₁-C₆)-alkil-NH₂, (C₁-C₆)-alkil-NH-R⁹, (C₁-C₆)-alkil-N(R⁹)R¹⁰, (C₁-C₆)-alkil-CHO, (C₁-C₆)-alkil-COOH, (C₁-C₆)-alkil-COOR¹¹, (C₁-C₆)-alkil-(C-O)-R¹², -O-(C₁-C₆)-alkil-OH, -O-(C₁-C₆)-alkil-CF₃, -O-(C₁-C₆)-alkil-NO₂, -O-(C₁-C₆)-alkil-CN, -O-(C₁-C₆)-alkil-NH₂, -O-(C₁-C₆)-alkil-NH-R⁹, -O-(C₁-C₆)-alkil-N(R⁹)R¹⁰, -O-(C₁-C₆)-alkil-CHO, -O-(C₁-C₆)-alkil-COOH, -O-(C₁-C₆)-alkil-COOR¹¹, -O-(C₁-C₆)-alkil-(C-O)-R¹², -N-SO₃H, -SO₂-CH₃, -O-(C₁-C₆)-alkil-O-(C₁-C₆)-alkil-fenil, (C₁-C₆)-alkiltio, piridil, pri čemu jedan ili više vodikovih atoma u alkilnim radikalima prema potrebi može biti zamijenjeno s fluorom, i pri čemu fenilni ili piridilni radikal sa svoje strane mogu biti monosupstituirani s metilom, metoksi ili s halogenim;
- R^2 je H, -OH, -CH₂OH, -OMe, -CHO, ili -NH₂;
- 25 R^3 je ostatak šećera, ostatak dišećera, ostatak trišećera, ostatak tetrašećera, pri čemu ostatak šećera, ostatak dišećera, ostatak trišećera ili ostatak tetrašećera je prema potrebi jednostruko ili višestruko supstituiran sa zaštitnom skupinom za šećer, HO-SO₂-, (HO)₂-PO-;
- R^4 je H, metil, F, -OMe;
- R^9 do R^{12} su međusobno neovisno H ili C₁-C₈-alkil;
- 30 Z je -NH-C₀-C₁₆-alkil-C=O-, -O-C₀-C₁₆-alkil-C=O-, -(C=O)_m-C₁-C₁₆-alkil-(C-O)_n-, ostatak amino kiseline, ili ostatak diamino kiseline, pri čemu ostatak amino kiseline ili ostatak diamino kiseline je prema potrebi supstituiran s jednom ili više zaštitnih skupina za amino kiseline, ili kovalentna veza;
- n je 0 ili 1;
- m je 0 ili 1;
- 35 njihove farmaceutski prihvatljive soli ili fiziološki funkcionalne derivate s drugim aktivnim tvarima, koje djeluju ponajprije oralno hipoglikemijski.

Prednost se daje mješavini tvari spojeva formule I, u kojoj jedan ili više radikala imaju slijedeće značenje:

- R^1 je fenil, tiazolil, oksazolil ili isoksazolil, pri čemu aromat ili heteroaromat može biti jednostruko do dvostruko supstituiran s fluorom, klorom, bromom ili (C₁-C₈)-alkilom;
- 40 R^2 je H, OH, CH₂OH, OMe, CHO, NH₂;
- R^3 je



pri čemu ostatak šećera je prema potrebi jednostruko ili višestruko supstituiran sa zaštinim skupinama za šećer, HO-SO₂-;

R⁴ je H, metil, F, OMe;

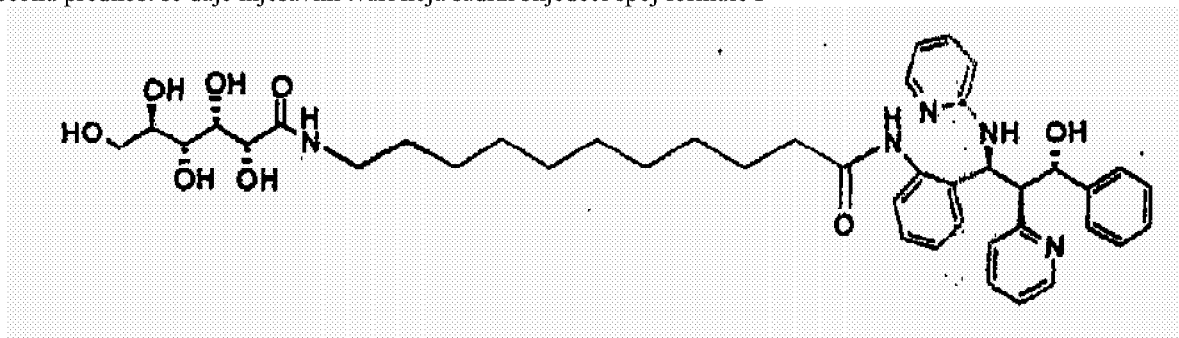
5 Z je -NH-C₆-C₁₂-alkil-C-O-, -O-C₆-C₁₂-alkil-C=O-, -(C=O)_m-C₆-C₁₂-alkil-(C-O)_n;

n je 0 ili 1;

m je 0 ili 1;

kao i njihovim fiziološki podnošljivim kiselinskim adicijskim solima.

10 Posebnu prednost se daje mješavini tvari koja sadrži slijedeći spoj formule I



kao i njegove fiziološki podnošljive kiselinske adicijske soli.

U gore navedenim heteroarilnim skupinama kao heteroatomi posebno dolaze u obzir npr. O, S i N.

15

Ako nije definirano drugačije, heteroaromatski prstenovi imaju 1-15 ugljikovih atoma i 1-2 heteroatoma, ponajprije 1-5 C atoma i 1-2 heteroatoma.

20

Kao heteroarilne skupine u prethodnim definicijama u obzir dolaze na primjer tiofen, furan, piridin, pirimidin, indol, kinolin, oksazol, izoksazol, tiazol ili izotiazol.

S pojmom alkila misli se na ravan ili razgranati ugljikovodični lanac.

25

Pod ostatkom šećera podrazumijevaju se spojevi koji se odvođe od aldoza i ketoza s 3 do 7 ugljikovih atoma, i koji mogu pripadati D- ili L-nizu; tu također spadaju amino šećeri, šećerni alkoholi ili šećerne kiseline. Kao primjeri se mogu navesti glukoza, manoza, fruktoza, galaktoza, riboza, eritroza, glicerinaldehid, sedoheptuloza, glukozamin, galaktosamin, glukuronska kiselina, galakturonska kiselina, glukonska kiselina, galaktonska kiselina, manonska kiselina, glukamin, 3-amino-1,2-propan-diol, glukarna kiselina i galaktarna kiselina.

30

Sa dišećerom se misli na saharide koji se sastoje iz dviju šećernih skupina.

Di-, tri-, ili tetrasaharidi nastaju acetalnim spajanjem 2 ili više šećera. Pri tome do povezivanja može doći u α- ili u β-obliku. Kao primjeri se mogu navesti laktoza, maltoza i celobioza.

35

Kad je šećer supstituiran, tada se supstitucija vrši ponajprije na vodikovom atomu OH-skupina šećera.

Za hidroksi skupine šećera dolaze u obzir uglavnom slijedeće zaštitne skupine; benzil-, acetil-, benzoil-, pivaloil-, tritil-, terc-butildimetilsilil-, benziliden-, cikloheksiliden- ili izopropilidenska zaštitna skupina.

40

S pojmom amino kiseline, odnosno ostatka amino kiseline misli se npr., na stereoizomerne oblike, tj. D- ili L-oblike slijedećih spojeva:

alanin

glicin

prolin

cistein

histidin

glutamin

asparaginska kiselina

izoleucin

arginin

45

glutaminska kiselina

lizin

serin

	fenilalanin	leucin	treonin
	triptofan	metionin	valin
	tirosin	asparagin	
	2-aminoadipinska kiselina		2-aminoizomaslačna kiselina
5	3-aminoadipinska kiselina		3-aminoizomaslačna kiselina
	beta-alanin		2-aminopimelinska kiselina
	2-aminomaslačna kiselina		2,4-diaminomaslačna kiselina
	4-aminomaslačna kiselina		desmosin
	piperidinska kiselina		2,2-diaminopimelinska kiselina
10	6-aminokapronska kiselina		2,3-diaminopropionska kiselina
	2-aminoheptanska kiselina		H-etilglicin
	2-(2-tienil)-glicin		3-(2-tienil)-alanin
	penicilamin		sarkozin
	N-etilasparagin		N-metilizoleucin
15	hidroksilizin		6-N-metilizin
	alo-hidroksilizin		N-metilvalin
	3-hidroksiprolin		norvalin
	4-hidroksiprolin		norleucin
	izodesmozin		ornitin
20	alo-izoleucin		N-metilglicin

S pojmom amino zaštitnih skupina misli se na prikladne skupine s kojima su zaštićene funkcionalne skupine bočnog lanca ostatka amino kiseline (vidi na primjer, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. izd., John Wiley and Sons, New York 1991). Uglavnom se upotrebljavaju t-butiloksikarbonil (BOC), 9-fluorenil-metoksikarbonil (Fmoc), benziloksikarbonil (Z), 2-(3,5-dimetoksifenil)prop-2-iloksikarbonil (Ddz), metil, t-butil, tritil, s-t-butil.

U usporedbi s polaznim, odnosno bazičnim spojevima, farmaceutski podnošljive soli su zbog njihove visoke topivosti u vodi posebno prikladne za medicinsku primjenu. Te soli moraju imati farmaceutski podnošljiv anion ili kation. Prikladne farmaceutski podnošljive kiselinske adicijske soli spojeva prema izumu su soli anorganskih kiselina, kao što su solna kiselina, bromovodična, fosforna, metafosforna, dušična, sulfonska i sumporna kiselina, kao i organskih kiselina, kao što su npr. octena kiselina, benzolsulfonska, benzojeva, limunska, etan-sulfonska, fumarna, glukonska, glikolna, izotionska, mliječna, laktobionska, maleinska, jabučna, metansulfonska, jantarna, p-toluolsulfonska, vinska i trifluoroctena kiselina. Za medicinske svrhe posebno se povoljno upotrebljava kloridnu sol. Prikladne farmaceutski podnošljive bazične soli su amonijeve soli, soli alkalijskih metala (kao natrijeve i kalijeve soli) i zemno alkalijskih metala (kao magnezijeve i kalcijeve soli).

Soli s anionima koji nisu farmaceutski podnošljivi također spadaju u opseg izuma kao korisni međuproizvodi za proizvodnju ili čišćenje farmaceutski podnošljivih soli i/ili za neterapeutsku upotrebu, na primjer za primjene in-vitro.

Pojam "fiziološki funkcionalni derivat", koji se ovdje rabi, označava svaki fiziološki podnošljiv derivat spoja prema izumu, npr. ester, koji se dat sisavcu, kao npr. čovjeku, može (izravno ili posredno) može prevesti u takav spoj ili u njegov aktivan metabolit.

U fiziološki funkcionalne derivate ubrajaju se također i predlijekovi spojeva prema Izumu. Takovi predlijekovi se mogu metabolizirati in vivo u spoj prema izumu. Sami ti predlijekovi mogu biti učinkoviti ili ne moraju.

Količina spoja formule (I) kao i daljnjih aktivnih tvari, koje su potrebne da bi se s kombinacijom postigao željeni biološki učinak, ovisi u svakom slučaju o nizu faktora, npr. o odabranom specifičnom spoju, o predviđenoj upotrebi, o načinu davanja i o kliničkom stanju pacijenta. Općenito, dnevna doza je u području od 0,1 mg do 100 mg (tipično od 0,1 mg do 50 mg) po danu i kilogramu tjelesne težine, npr. 0,1-10 mg/kg/dnevno. Tablete ili kapsule mogu sadržavati, na primjer, od 0,01 do 100 mg, tipično od 0,02 do 50 mg. U slučaju farmaceutski podnošljivih soli, gore navedene količine odnose se na masu iona aminopropanola deriviranog od soli. Međutim, mješavina tvari su prisutne ponajprije u obliku farmaceutskog pripravka zajedno s podnošljivim nosačem. Naravno, nosač mora biti podnošljiv u smislu da je kompatibilan s drugim sastojcima i da ne šteti zdravlju pacijenata. Nosač može biti kruta tvar ili tekućina ili oboje i formulira se ponajprije sa spojevima kao pojedinačna doza, na primjer kao tablete koje mogu sadržavati od 0,05% do 95 mas. % aktivne tvari.

Također mogu biti prisutne i daljnje farmaceutski aktivne tvari, uključiv i druge spojeve formule (I). Farmaceutski pripravnici prema izumu mogu se proizvesti poznatim farmaceutskim postupcima, koji se uglavnom sastoje u tome da se sastojci pomiješaju s farmakološki podnošljivim nosačem i/ili pomoćnim tvarima.

Farmaceutski pripravci prema izumu su oni koji su prikladni za oralno i peroralno (npr. suplingvalno) davanje, iako se najpovoljniji način davanja u svakom pojedinačnom slučaju ovisi o vrsti i težini liječenog stanja i u svakom slučaju o vrsti upotrijebljenog spoja formule (I). Formulacije u obliku dražeja i formulacije u obliku za usporeno oslobađanje također spadaju u opseg izuma. Prednost se daje formulacijama koje su otporne prema kiselinama i prema želučanim sokovima. Prikladni premazi otporni na želučane sokove obuhvaćaju celulozni acetat-ftalat, polivinilacetat-ftalat, hidroksipropilmetil-celulozni ftalat i anionske polimere metakrilne kiseline i metil ester metakrilne kiseline.

Prikladni farmaceutski spojevi za oralno davanje mogu biti u odvojenim jedinicama, kao što su na primjer kapsule, kapsule od hostije, pastile ili tablete, koje u svakom slučaju sadrže određenu količinu spoja formule (I) kao i daljnje aktivne tvari; nadalje, kao prah ili granulat; kao otopina ili suspenzija u vodenoj ili nevodenoj tekućini; ili kao emulzija ulja u vodi ili emulzija vode u ulju. Kao što je već spomenuto, pripravci se mogu proizvesti bilo kojim prikladnim farmaceutskim postupkom koji obuhvaća jedan stupanj u kojem se aktivna tvar i nosač (koji se može sastojati iz jednog ili više dodatnih sastojaka) dovedu u dodir. Općenito se pripravci proizvode jednolikim i homogenim miješanjem aktivne tvari s tekućim i/ili fino podijeljenim krutim nosačem, nakon čega se, prema potrebi, oblikuju. Tako se, na primjer, tablete proizvode tako da se prah ili granulat spoja spreša ili oblikuje, prema potrebi s jednim ili više dodatnih sastojaka. Isprešane tablete se mogu proizvesti na prikladnom stroju tabletiranjem spoja u sipkom obliku, kao što je na primjer prah ili granulat, prema potrebi pomiješan s vezivom, kliznim sredstvom, inertnim sredstvom za razrjeđivanje i/ili s jednim (ili više) površinski aktivnih sredstava/disperzanata. Oblikovane tablete se mogu se mogu dobiti na prikladnom stroju oblikovanjem praškastog spoja navlaženog s inertnim tekućini sredstvom za razrjeđivanje.

Farmaceutski pripravci koji su prikladni za peroralno (suplingvalno) davanje obuhvaćaju pastile koje sadrže spoj formule (I) kao i daljnje aktivne tvari s tvarima koje daju okus, obično saharozom i gumom arabikom ili tragantom, i pastile koje uključuju spoj u inertnoj osnovi kao što je želatina i glicerol ili saharoza i guma arabika.

Kao daljnje aktivne tvari za kombinirane pripravke prikladni su:

Svi antidijabetici koji su navedeni u Roten Liste 2001, poglavlje 12, Oni se mogu kombinirati sa spojevima formule I prema izumu posebno za sinergističko poboljšanje učinka. Davanje pacijentu kombinacije aktivnih tvari može provesti odvojeno ili u obliku kombiniranog pripravka, pri čemu više aktivnih tvari može biti prisutno u jednom farmaceutskom pripravku. Većina aktivnih tvari koje su navedene u nastavku, opisane su u USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidijabetici obuhvaćaju inzulin i inzulinske derivate, kao npr. Lantus[®] (vidi www.lantus.com) ili HMR 1964, inzulin brzog djelovanja (vidi US 6,221, 633), GLP-1-derivati, kao npr. svi oni koji su opisani u WO 98/08871 tvrtke Novo Nordisk A/S, kao i oralno učinkovite hipoglikemijske aktivne tvari.

Oralno učinkovite hipoglikemijske aktivne tvari obuhvaćaju ponajprije sulfoniluree, bigvanid, meglitinid, oksadiazolidindion, tiazolidindion, inhibitore glukozidaze, glukagon-antagoniste, GLP-1-agoniste, sredstva za otvaranje kalijevog kanala, kao npr., ona koja su opisana u WO 97/26265 i WO 99/03861 tvrtke Novo Nordisk A/S, inzulinske senzibilizatore, inhibitore jetrenih enzima koji utječu na stimulaciju glukoneogeneze i/ili glikogenolizu, modulare trošenja glukoze, spojeve koji mijenjaju metabolizam masti, kao antihiperlipidemijske aktivne tvari i antilipidemijske aktivne tvari, spojeve koji ograničavaju uzimanje hrane, PPAR- i PXR-agoniste i aktivne tvari, koje djeluju na ATP ovisne kalijeve kanale beta stanica.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom HMG-CoA-reduktaze kao što su simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom resorpcije holesterina, kao što je npr. ezetimib, tikvezid, parnakvezid.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s PPAR gama agonistom, kao što je npr. rosiglitazon, pioglitazon, JTT-501, GI 262570.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s PPAR alfa agonistom, kao što je npr. GW 9578, GW 7647.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s miješanim PPAR alfa/gama agonistima, kao što su npr. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, ili kao što su oni koji su opisani u PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE 10142734.4.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema Izumu formule I daju se u kombinaciji s fibratom, kao što je npr. fenofibrat, klobifibrat, bezafibrat.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s MTP-inhibitorom, kao što su npr. implitapide, BMS-201038, R-103757.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom resorpcije žučne kiseline (vidi npr. US 6,245,744 ili US 6,221,897), kao što je npr. HMR 1741.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji sa CETP-inhibitorom, kao što je npr. JTT-705.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s polimernim sredstvom za apsorpciju žučne kiseline, kao što je npr.olestiramin, kolesevelam.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inducerom LDL-receptora (vidi US 6,342,512), kao što je npr. HMR1171, HMR1586.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s ACAT-inhibitorom, kao što je npr. avasimib.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s antioksidantom, kao što je npr. OPC-14117.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom lipoprotein-lipaze, kao što je npr. NO-1886.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom ATP-citrat-liaze, kao što je npr. SB-204990.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom skvalen sintetaze, kao što je npr. BMS-188494.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s lipoprotein(a) antagonistom, kao što je npr. CI-1027 ili nikotinska kiselina.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom lipaze, kao što je npr. orlistat.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inzulinom.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji sa sulfonilureom, kao što je npr. tolbutamid, glibenclamid, glipizid ili glimepirid.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s bigvanidom, kao što je npr. metformin.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s meglitinidom, kao što je npr. repaglinid.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s tiazolidindionom, kao što su npr. troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon ili spojevi koji su opisani u WO 97/41097 tvrtke Dr. Reddi's Research Foundation, posebno 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-okso-2-hinazolinil-metoksi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindion.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom α -glukozidaze, kao što je kao npr. miglitol ili akarboza.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s aktivnom tvari koja djeluje na ATP ovisan kalijev kanal beta stanica, kao što je npr. tolbutamid, glibenclamid, glipizid, glimepirid ili repaglinid.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s više od jednog prethodno navedenog spoja, npr. u kombinaciji sa sulfonilureom i metforminom, sa sulfonilureom i akarbozom, repaglinidom i metforminom, s inzulinom i sa sulfonilureom, s inzulinom i metforminom, inzulinom i troglitazonom, inzulinom i lovastatinom, itd.

U jednom izvedbenom obliku spojevi prema izumu formule I daju se u kombinaciji s modulatorima CART-a (vidi "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice", Asakawa, A, et al., M. : Hormone and metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-antagonistima kao što je npr. naftalin-1-sulfonska kiselina-{4-[(4-amino-kinazolin-2-il-amino)-metil]-ciklo-heksilmetil}-amid; s hidrokloridom (CGP71683A)), s MC4-agonistima (npr. 1-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalin-2-karbonska kiselina-[2-(3a-benzil-2-metil-3-okso-2,3,3a,4,6,7-heksahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-klor-fenil)-2-okso-etil]-amid; (WO01/91752)), s oreksin-antagonistima (npr. 1-{2-metil-benzoksazol-6-il}-3-[1,5]-naftiridin-4-il-urea; s hidrokloridom (SB-334867-a)), s H3-agonistom kao što je sol oksalne kiseline (3-ciklo-heksil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]-piridin-5-il)-propan-1-ona (WO00/63208)); s TNF-agonistima, sa CRF-antagonistima (npr. [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amin (WO 00/66585)), sa CRF BP-antagonistima (npr. urokortin), s urokortin-agonistima, s β 3-agonistima (npr. 1-(4-klor-3-metansulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-il-okso)-etilamino]-etanol; s hidrokloridom (WO 01/83451)), s MSH agonistima (agonisti hormona koji stimulira melanocite), sa CCK-A agonistima (npr., {2-[4-(4-klor-2,5-dimetoksi-fenil)-5-(2-cikloheksil-etil)-tiazol-2-il-karbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-octena kiselina trifluoracetat (WO 99/15525)); s inhibitori ponovnog trošenja serotonina (npr. deksfenfluramin), s miješanim serotoninским i noradrenergnim spojevi (npr. WO 00/71549), s 5HT-agonistima, npr. 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazin oksalat (WO 01/09111), s bombesin-agonistima, galanin-antagonisti, s hormonom rasta (npr. humani hormon rasta), sa spojevi koji oslobađaju hormon rasta (6-benziloksi-1-(2-diizopropilamino-etil-karbamoil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilna kiselina-terc-butil ester (WO 01/85695)), s TRH-agonistima (vidi npr. EP 0 462 884), s 2- ili 3-modulatorima oslobodenog proteina, s leptin agonistima (vidi npr. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia, Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), s DA-agonistima (Bromocriptin, Doprcksin), s inhibitorima lipaze/amilaze (npr. WO 00/40569), s PPAR-modulatorima (npr. WO 00/78312), s RXR-modulatorima ili s TR- β -agonistima.

U jednom izvedbenom obliku izuma daljnja aktivna tvar je leptin, vidi npr. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622).

U jednom izvedbenom obliku izuma daljnja aktivna tvar je deksamfetarin ili amfetamin.

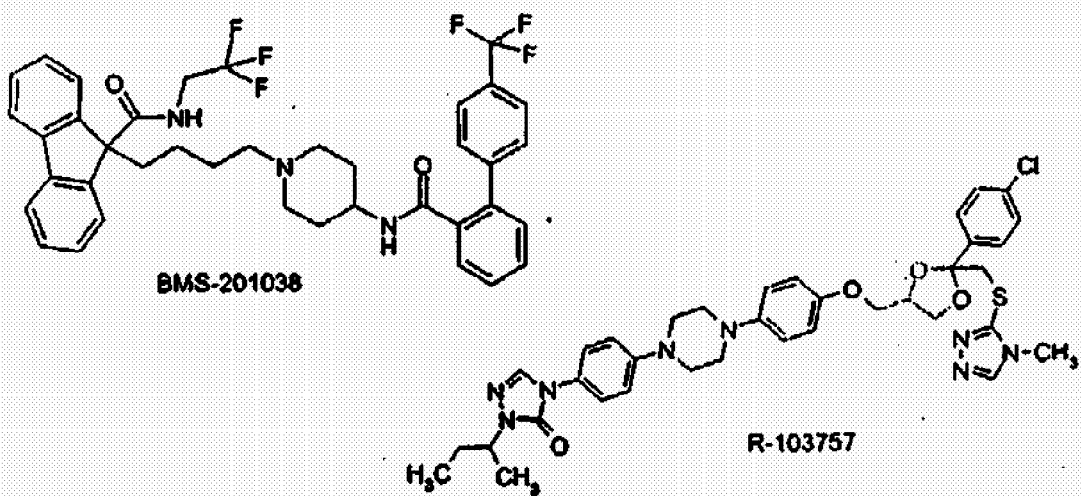
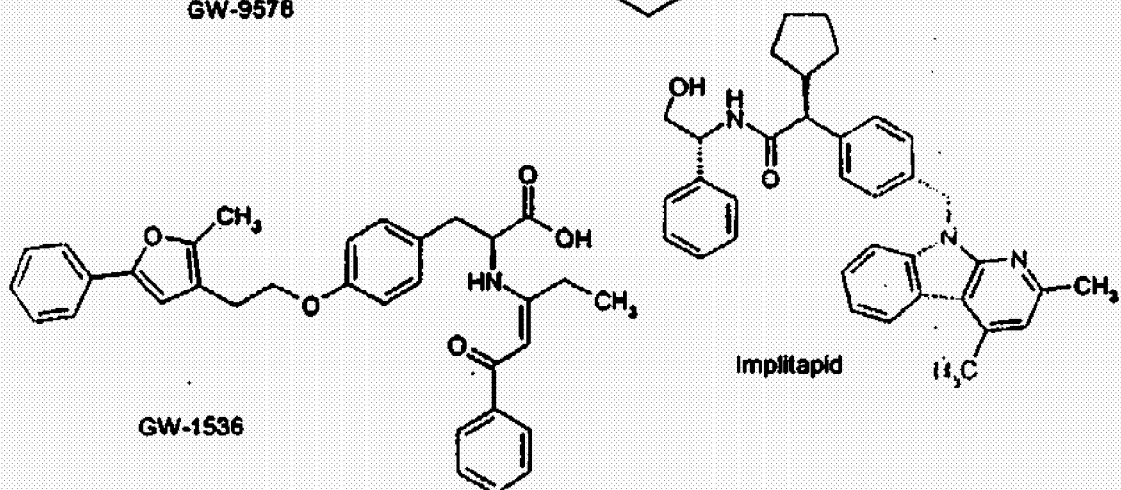
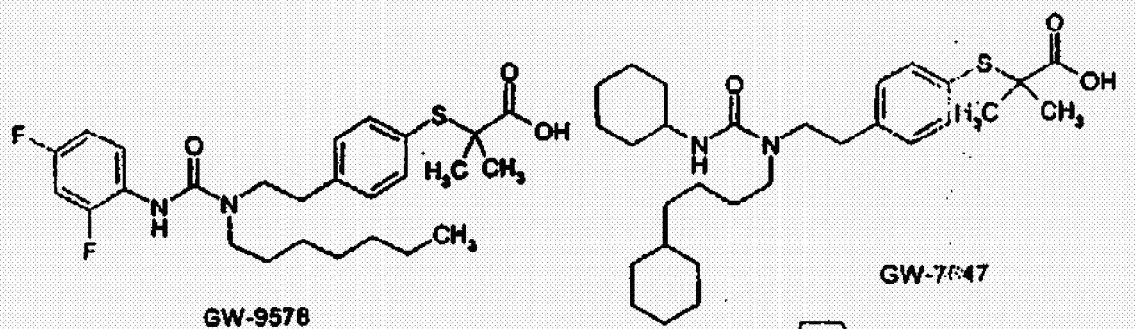
U jednom izvedbenom obliku izuma daljnja aktivna tvar je feriflurarin ili deksfenfluramin.

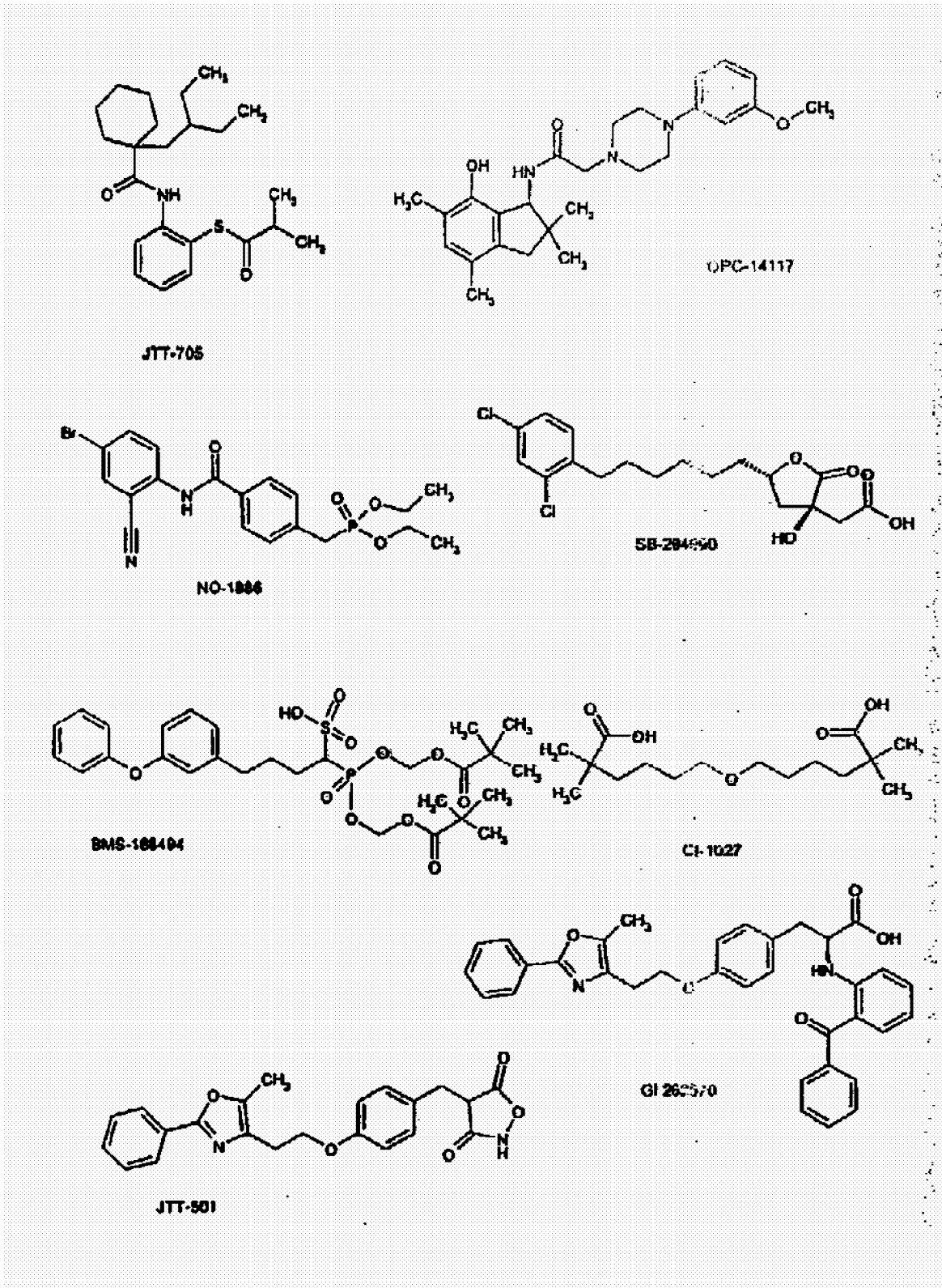
U jednom izvedbenom obliku izuma daljnja aktivna tvar je sibutramin.

U jednom izvedbenom obliku izuma daljnja aktivna tvar je orlistat.

U jednom izvedbenom obliku izuma daljnja aktivna tvar je mazindol ili fentermin.

U jednom izvedbenom obliku spojevi formule I daju se u kombinaciji s balastnim tvarima, ponajprije netopivim balastnim tvarima, (vidi npr. Carob/Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hyper-cholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax je proizvod koji sadrži karbo tvrtke Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt, Main)). Kombinacija s Caromax[®]-om može se dati u pripravku ili odvojenim davanjem spojeva formule I i Caromax -a. Pri tome, Caromax može biti u obliku živežne namirnice, kao npr. u pecivu ili u pahuljicama. U usporedbi s djelovanjem pojedinačnih tvari, pored poboljšanja učinkovitosti, kombinacija spojeva formule I sa Caromax -om odlikuje se posebno smanjenjem LDL-holesterina, i također s njezinom poboljšanom podnošljivošću.





Podrazumijeva se da svaka prikladna kombinacija spojeva prema izumu s jednim ili više prethodno navedenih spojeva i po izboru s jednom ili više daljnjih farmakološki učinkovitih tvari spada u opseg zaštite predloženog izuma.

Kombinirani pripravci, odnosno mješavine tvari spojeva formule I predstavljaju idealan lijek za liječenje poremećenog metabolizma lipida i/ili poremećenog metabolizma ugljikohidrata, posebno hiperlipidemije i metaboličkog sindroma. Kombinirani pripravci prikladni su također za djelovanje na količinu holesterina u serumu i za prevenciju i za liječenje arteriosklerotičnih pojava.

Slijedeći primjeri pripravaka služe za objašnjenje izuma, ali bez namjere da izum se ograničava na njih.

Primjer A

- 5 Kapsule od meke želatine od kojih svaka sadrži 100 mg aktivne tvari
- | | |
|--|-----------------------|
| | Jedna kapsula sadrži: |
| aktivna tvar | 100 mg |
| mješavina triglicerida dobivena kao frakcija iz kokosove masti | 400 mg |
| sadržaj kapsule | 500 mg |

10

Primjer B

- Emulzija koja u 5 ml sadrži 60 mg aktivne tvari
- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| | 100 ml emulzije sadrži: |
| 15 aktivna tvar | 1,2 g |
| neutralno ulje | q.s. |
| natrij karboksimetilceluloza | 0,6 g |
| polioksietilen-stearat | q.s. |
| čisti glicerol | 0,2 do 2,0 g |
| 20 dodatak za okus | q.s. |
| voda (odsoljena ili destilirana) | ad 100 ml |

Primjer C

- 25 Čepići od kojih svaki sadrži 40 mg aktivne tvari:
- | | |
|------------------------|-----------------|
| | 1 čepić sadrži: |
| aktivna tvar | 40 mg |
| osnovna masa za čepiće | ad 2 g |

Primjer D

- Tablete od kojih svaka sadrži 40 mg aktivne tvari
- | | |
|--------------------|-------------------|
| | 1 tableta sadrži: |
| laktoza | 600 mg |
| 35 kukuruzni škrob | 300 mg |
| topivi škrob | 20 mg |
| magnezijev stearat | <u>40 mg</u> |
| | 1000 mg |

Primjer E

- Dražetje od kojih svaka sadrži 50 mg aktivne tvari
- | | |
|---------------------------------|--------------------|
| | 1 dražetje sadrži: |
| aktivna tvar | 50 mg |
| 45 kukuruzni škrob | 100 mg |
| laktoza | 60 mg |
| sek. kalcijev fosfat | 30 mg |
| topivi škrob | 5 mg |
| magnezijev stearat | 10 mg |
| 50 koloidna silicijeva kiselina | <u>5 mg</u> |
| | 260 mg |

Primjer F

- 55 Za proizvodnju sadržaja kapsula od tvrde želatine prikladni su slijedeći propisi:
- | | |
|-----------------|---------------|
| a) aktivna tvar | 100 mg |
| kukuruzni škrob | <u>300 mg</u> |
| | 400 mg |

60

b) aktivna tvar	140 mg
mliječni šećer	180 mg
kukuruzni škrob	<u>180 mg</u>
	500 mg

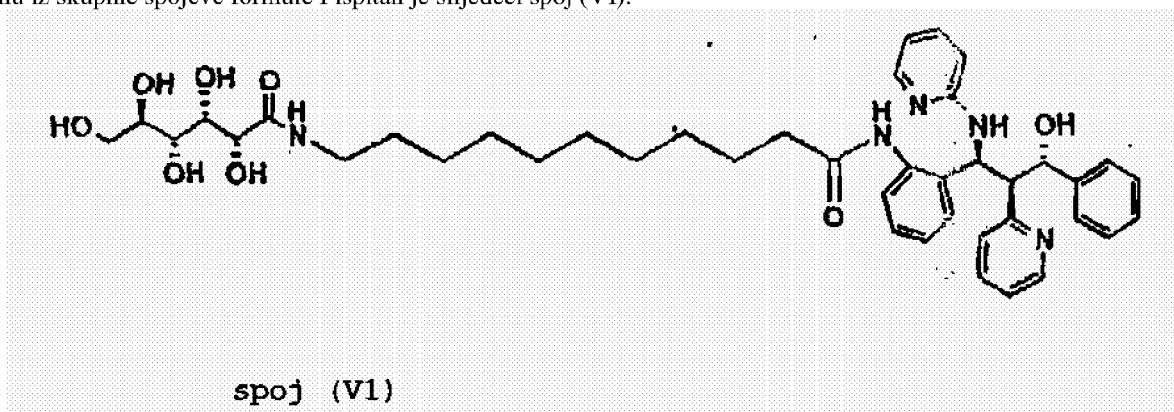
5

Primjer G

Kapljice se mogu proizvesti po slijedećem propisu: (100 mg aktivne tvar u 1 ml – 20 kapljica):

aktivna tvar	10 g metil
10 ester benzojeve kiseline	0,07 g
metil ester benzojeve kiseline	0,03 g
etanol 96%-tni	5 ml
demineralizirana voda	ad 100 ml

- 15 Sinergistički učinak kombinacije spojeva formule I s daljnjim aktivnim tvarima ispitan je pokusom na životinjama. U tu svrhu iz skupine spojeve formule I ispitan je slijedeći spoj (VI):



Biološko ispitivanje spojeva prema izumu kombiniranih pripravaka provedeno je na hrčima.

- 20 Za pokus su upotrijebljeni mužjaci sirijskih hrčaka (*Mesocricetus auratus*) starosti od 8 do 10 tjedana. Životinje su primile standardnu hranu (proizvod Teklad 8604M) obogaćenu s 0,1% holesterina. Dodatna, normalna kontrolna skupina primila je samo standardnu hranu.

- 25 Ispitne tvari su davane 12 dana uzastopce, jednom dnevno oralno sa sondom kroz jednjak, a kontrolna skupina je primila vehikl.

- 30 Petog i šestog dana pokusa izmet je smljeven za analizu žučne kiseline. Desetog dana pokusa životinjama je retroorbitalno uzeta krv i utvrđena je količina lipida u plazmi. Jedanaestog dana pokusa životinjama je oralno apliciran radioaktivan tragač za određivanje apsorpcije holesterina analogno postupku koji su opisali Zilversmith et al. Trinaestog dana pokusa životinje su usmrćene, uzete su jetre za analizu holesterina i za pripremu mikrosoma. U jetrenim mikrosomima je ex vivo određena aktivnost 7 α -hidroksilaze modificiranim postupkom koji su opisali Hileraon et al.

Kombinacija spoja VI s Caromax[®]-om

		Pripravak mg/200 ml
35	1 Teklad	
	normala kontr. I	n = 6 – 6 -
	2 Teklad + 0,1% CH	
	hiperlip. kontr. (0,1% CH)	n = 6 – 12
	3 Teklad + 0,1% CH 30 mg/kg/d VI	n = 6 – 18 600
40	4 Teklad + 0,1% CH 5% Caromax-a u hrani	n = 6 – 24
	5 Teklad + 0,1% CH 30 mg/kg/d VI	
	+ 5% Caromax-a (hrana)	n = 6 – 30 600

Tvari su otopljene u Solutolu (50°C) s krajnjom koncentracijom od 5%.

45

Zatim je otopine suspendirana s 0,4% krumpirovog škroba.

Aplikacija je izvršena 1x dnevno s 10 ml/kg.

Hrana: Teklad 8604M CH: 032201 M

Pokusne životinje: Mužjaci sirijskih hrčaka (*Mesocricetus auratus*) tvrtke Harlan, 100-120 g do početka perioda prilagodbe.

Mjerni parametri:

- 5 potrošnja hrane
 težina životinja (tjedno)

Sigurnosni parametri (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; CK; HDL/LDL).

Početna vrijednost i 2 dana prije završetka pokusa (narkoza s izofluranom) s retroorbitalno uzetom krvlju.

Težina jetre.

- 10 Kolesterol u jetri (HPLC) = 1×500 mg u EtOH/KOH (uzorak je također upotrijebljen za sintezu CH).
CYP7-aktivnost (jetreni mikrosomi kao ukupno skupljeno po 0,5 g pripravka na dan pokusa).

Sinteza holesterola

i.v. aplikacija ^{14}C -oktanoata $10 \mu\text{Ci}/100$ g životinji 1 h prije završetka pokusa (narkoza s izofluranom).

- 15 Uzeto je 2×500 mg jetre u EtOH/KOH.

Tablica I

Hrana/Pripravak	Jetra									
	Holesterolin	Trigliceridi		LDL- holesterin		HDL holesterin		Holesterolin	Biosinteza sterola	
	mmo STD % I/L	mm STD % o/L	mm STD % o/L	mm STD % o/L	mm STD % o/L	mm STD % o/L	mg/g STD %	dpm/g/h STD %		
Normalna kontr. 1	2,91 ± 0,172	1,53 ± 0,10	0,46 ± 0,39	2,16 ± 0,086	2,8 ± 0,310	409 ± 29	10			
	4	245	05	8	07	60				
Hiperlip. kontr. (0,1 % CH)	4,02 ± 0,110	1,46 ± 0,10	1,17 ± 0,100	2,52 ± 0,110	27, ± 6,010	50 ± 12				
	90	340	14	50	114	12				
+ 0,1 % CH 30 mg/kg/d V1	3,58 ± 0,289	1,49 ± 0,10	0,88 ± 0,75	2,42 ± 0,2	96	14, ± 2,154	73 ± 18			
	3	182	10	3	726	18				
+ 0,1 % CH 5% Caromax-a u hrani	3,63 ± 0,490	1,34 ± 0,92	1,05 ± 0,89	2,38 ± 0,395	20, ± 3,776	45 ± 18				
	8	58	33	4	503	11				
+ 0,1% CH 30mg/kg/d V1+ 5% Caromaxa (hrana)	2,51 ± 0,362	1,34 ± 0,92	0,45 ± 0,39	1,82 ± 0,272	4,1 ± 0,915	216 ± 11				
	3	28	08	0	42	534				

Kratice: 0,1% CH = 0,1% holesterola u hrani.

5% Caromax = 5% Caromax-a dodano u hranu; odgovara dozi od 5000 mg/kg/dnevno.

Učinak ezetimiba (K00 04513) plus VI na apsorpciju holesterola

Ezetimib (K00 04513) je inhibitor apsorpcije holesterola koji proizvodi tvrtka Schering Plough.

5	1 Teklad	normalna kontr.	n = 5 - 5
	2 Teklad + 0,1% CH	holesterol kontr.	n = 5 - 10
	3 Teklad + 0,1% CH	0,1 mg/kg/d K 00 04513	n = 5 - 15
	4 Teklad + 0,1% CH	0,3 mg/kg/d K 00 04513	n = 5 - 20
	5 Teklad + 0,1% CH	1 mg/kg/d K 00 04513	n = 5 - 25
10	6 Teklad + 0,1% CH	3 mg/kg/d CI	n = 5 - 30
	7 Teklad + 0,1% CH	10 mg/kg/d CI	n = 5 - 35
	8 Teklad + 0,1% CH	30 mg/kg/d CI	n = 5 - 40
	9 Teklad + 0,1% CH + 10 mg/kg/d VI	0,1 mg/kg/d K 00 04513	n = 5 - 45
	10 Teklad + 0,1% CH + 3 mg/kg/d VI	0,3 mg/kg/d K 00 04513	n = 5 - 50
15	11 Teklad + 0,1% CH + 3 mg/kg/d VI	0,1 mg/kg/d K 00 04513	n = 5 - 55
	12 Teklad + 0,1% CH + 10 mg/kg/d VI	0,3 mg/kg/d K 00 04513	n = 5 - 60

K00 04513 je upotrijebljen iz otopine zalihe (1 mg/ml u EtOH).

20 Tvari su otopljene u 2%-tnom EtOH koncentracije 5%.

Zatim su otopine suspendirane s 0,4%-tnim krumpirovim škrobom.

Aplikacija je izvršena 1x dopodne s 10 ml/kg.

Hrana: Teklad 8604M CH: 032201 M

25 Pokusne životinje: Mužjaci sirijskih hrčaka (*Mesocricetus auratus*) tvrtke Harlan 100-120 g do početka perioda prilagodbe.

Mjerni parametri:

potrošnja hrane, težina životinja (tjedno), težina jetre.

Sigurnosni parametri (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; CK; HDL/LDL).

30 Kolesterol u jetri (HPLC) = 1×500 mg u EtOH/KOH CYP7-aktivnost (jetreni mikrosomi kao ukupno skupljeno po 0,5 g pripravka na dan pokusa).

Skupljanje izmeta u dane 5-7 za određivanje žučne kiseline.

Resorpcija holesterola

35 p.o. aplikacija 2 μCi ^3H -Sitosterola/1 μCi ^{14}C -holesterola u 0,5 ml 1:1 trikaprin:trikaprilinu.

Skupljanje izmeta od 8-10 dana.

Izmet je zatim osušen i spaljen za određivanje izotopa u Oximat-u (Packard).

Tablica II

Skupina	Hrana/pripravak	Parametri plazme				Jetra		CH-resorpcija	
		Holesterol mmol STD %	Trigliceridi mmol % STD	LDL- α mmol STD %	HDL- α mmol STD %	Holesterol mg/ST %	% resorbir.	% od kontr.	
1	Normalna kotr.	2,95 $\pm$ 0,172	1,76 $\pm$ 0,86	0,60 $\pm$ 0,54	1,78 $\pm$ 0,183	3,7 $\pm$ 0,34	49,0 $\pm$ 100,0		
2	Holesterol kotr.	4,09 $\pm$ 0,110	2,04 $\pm$ 0,10	1,13 $\pm$ 0,100	2,15 $\pm$ 0,110	11, $\pm$ 0,10	50,4 $\pm$ 102,9		
3	+ 0,1% CH 0,1 mg/kg/d K 00 04513	3,73 $\pm$ 0,391	1,99 $\pm$ 0,98	1,06 $\pm$ 0,94	1,98 $\pm$ 0,292	11, $\pm$ 1,10	47,4 $\pm$ 96,8		
4	+ 0,1% CH 0,3 mg/kg/d K 00 04513	2,99 $\pm$ 0,473	1,87 $\pm$ 0,92	0,40 $\pm$ 0,35	1,92 $\pm$ 0,289	2,0 $\pm$ 0,18	15,6 $\pm$ 31,8		
5	+ 0,1% CH 1 mg/kg K 00 D4513	2,53 $\pm$ 0,262	1,79 $\pm$ 0,88	0,23 $\pm$ 0,20	1,71 $\pm$ 0,180	1,7 $\pm$ 0,16	5,8 $\pm$ 11,9		
6	+ 0,1% CH 3 mg/kg/d V1	3,92 $\pm$ 0,496	1,84 $\pm$ 0,90	0,98 $\pm$ 0,87	2,20 $\pm$ 0,110	10, $\pm$ 1,10	39,6 $\pm$ 80,9		
7	+ 0,1% CH 10 mg/kg/d V1	3,70 $\pm$ 0,290	2,35 $\pm$ 0,11	0,78 $\pm$ 0,69	2,00 $\pm$ 0,193	9,5 $\pm$ 1,96	49,1 $\pm$ 100,1		
8	+ 0,1% CH 30 mg/kg/d V1	3,86 $\pm$ 0,38 1 9	2,02 $\pm$ 0,99 47	0,80 $\pm$ 0,71 04	2,02 $\pm$ 0,294 8 60	7,1 $\pm$ 0,65 8 60	38,3 $\pm$ 78,2		
9	+ 0,1% CH 0,1 mg/kg/d K 00 04513 10 + 10 mg/kg/d V1	2,81 $\pm$ 0,16 0 9	1,51 $\pm$ 0,74 33	0,55 $\pm$ 0,49 10	1,74 $\pm$ 0,18 0	2,7 $\pm$ 0,25 1 43	17,1 $\pm$ 34,9		
10	+ 0,1% CH 0,3 mg/kg/d K 00 04513 + 3 mg/kg/d V1	2,73 $\pm$ 0,36 9 7	1,71 $\pm$ 0,84 44	0,31 $\pm$ 0,28 10	1,84 $\pm$ 0,186 6	2,1 $\pm$ 0,20 5 48	10,4 $\pm$ 21,2		
11	+ 0,1% CH 0,1 g/kg/d K 00 04513 + 3 mg/kg/d V1	2,96 $\pm$ 0,17 9 2	1,82 $\pm$ 0,89 25	0,62 $\pm$ 0,55 15	1,75 $\pm$ 0,182 2	2,8 $\pm$ 1,26 2 02	23,2 $\pm$ 47,4		
12	+ 0,1% CH, 3 mg/kg/d K 00 4513 + 10 mg/kg/d V1	2,29 $\pm$ 0,35 5 6	0,99 $\pm$ 0,49 40	0,19 $\pm$ 0,17 06	1,71 $\pm$ 0,280 1	1,9 $\pm$ 0,17 2 31	9,5 $\pm$ 19,5		

K 00 04513 = ezetimib, inhibitor apsorpcije holesterola, Schering Plough.

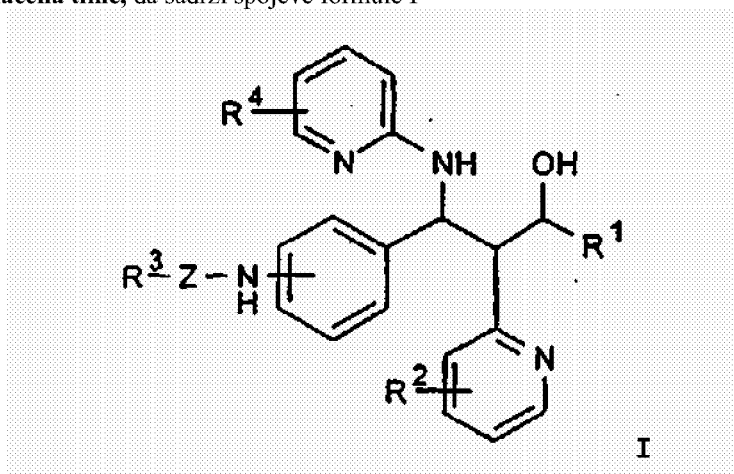
Iz tablice se vidi da spojevi formule I u kombinaciji sa Caromax[®]-om i ezetimibom pokazuju sinergistički učinak na parametre plazme.

Tako, na primjer, liječenje s 0,1 mg/kg K 00 04513 (red 3) smanjuje LDL-holesterola na 94%, a liječenje s 3 mg/kg VI (red 6) smanjuje LDL-holesterola na 87%.

Kombinirano liječenje s 0,1 mg/kg K 00 045 13 i 3 mg/kg VI (red 10) smanjuje LDL-holesterola na 28%.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Mješavina tvari, **naznačena time**, da sadrži spojeve formule I



u kojoj

R¹ je fenil, heteroaril, nesupstituiran ili prema potrebi supstituiran s jednim do tri međusobno neovisna radikala, pri čemu aromat ili heteroaromat može biti jednostruko do trostruko supstituiran sa supstituentom odabranim iz niza koji čine fluor, klor, brom, jod, OH, CF₃, -NO₂, -CN, (C₁-C₈)-alkoksi, (C₁-C₈)-alkil, -NH₂, -NH-R⁹, -N(R⁹)R¹⁰, CHO, -COOH, -COOR¹¹, -(C=O)-R¹², (C₁-C₆)-alkil-OH, (C₁-C₆)-alkil-(OH)-fenil, (C₁-C₆)-alkil-CF₃, (C₁-C₆)-alkil-NO₂, (C₁-C₆)-alkil-CN, (C₁-C₆)-alkil-NH₂, (C₁-C₆)-alkil-NH-R⁹, (C₁-C₆)-alkil-N(R⁹)R¹⁰, (C₁-C₆)-alkil-CHO, (C₁-C₆)-alkil-COOH, (C₁-C₆)-alkil-COOR¹¹, (C₁-C₆)-alkil-(C-O)-R¹², -O-(C₁-C₆)-alkil-OH, -O-(C₁-C₆)-alkil-CF₃, -O-(C₁-C₆)-alkil-NO₂, -O-(C₁-C₆)-alkil-CN, -O-(C₁-C₆)-alkil-NH₂, -O-(C₁-C₆)-alkil-NH-R⁹, -O-(C₁-C₆)-alkil-N(R⁹)R¹⁰, -O-(C₁-C₆)-alkil-CHO, -O-(C₁-C₆)-alkil-COOH, -O-(C₁-C₆)-alkil-COOR¹¹, -O-(C₁-C₆)-alkil-(C-O)-R¹², -N-SO₃H, -SO₂-CH₃, -O-(C₁-C₆)-alkil-O-(C₁-C₆)-alkil-fenil, (C₁-C₆)-alkiltio, piridil, pri čemu jedan ili više vodikovih atoma u alkilnim radikalima prema potrebi može biti zamijenjeno s fluorom, i pri čemu fenilni ili piridilni radikal sa svoje strane mogu biti monosupstituirani s metilom, metoksi ili s halogenim;

R² je H, -OH, -CH₂OH, -OMe, -CHO, ili -NH₂;

R³ je ostatak šećera, ostatak dišećera, ostatak trišećera, ostatak tetrašećera, pri čemu ostatak šećera, ostatak dišećera, ostatak trišećera ili ostatak tetrašećera je prema potrebi jednostruko ili višestruko supstituiran sa zaštitnom skupinom za šećer, HO-SO₂-, (HO)₂-PO-;

R⁴ je H, metil, F, -OMe;

R⁹ do R¹² su međusobno neovisno H ili C₁-C₈-alkil;

Z je -NH-C₀-C₁₆-alkil-C=O-, -O-C₀-C₁₆-alkil-C=O-, -(C=O)_m-C₁-C₁₆-alkil-(C-O)_n-, ostatak amino kiseline, ili ostatak diamino kiseline, pri čemu ostatak amino kiseline ili ostatak diamino kiseline je prema potrebi supstituiran s jednom ili više zaštitnih skupina za amino kiseline, ili kovalentna veza;

n je 0 ili 1;

m je 0 ili 1;

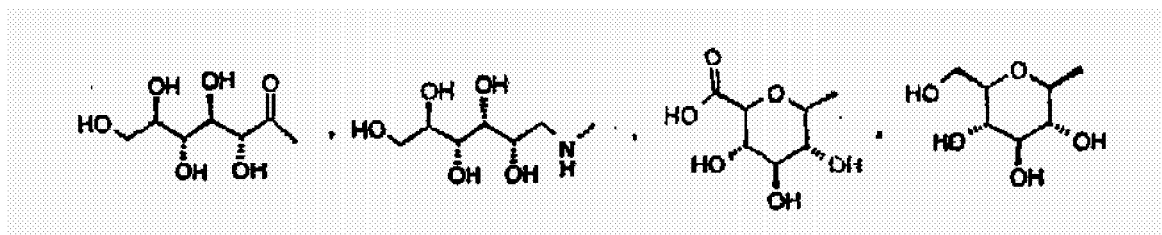
njihove farmaceutski prihvatljive soli ili fiziološki funkcionalne derivate, kao i druge aktivne tvari,

2. Mješavina tvari prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da u formuli I

R¹ je fenil, tiazolil, oksazolil ili izoksazolil, pri čemu aromat ili heteroaromat može biti jednostruko do dvostruko supstituiran s fluorom, klorom, bromom ili (C₁-C₈)-alkilom;

R² je H, OH, CH₂OH, OMe, CHO, NH₂;

R³ je



pri čemu ostatak šećera je prema potrebi jednostruko ili višestruko supstituiran sa zaštitnim skupinama za šećer, HO-SO₂-;

R⁴ je H, metil, F, OMe;

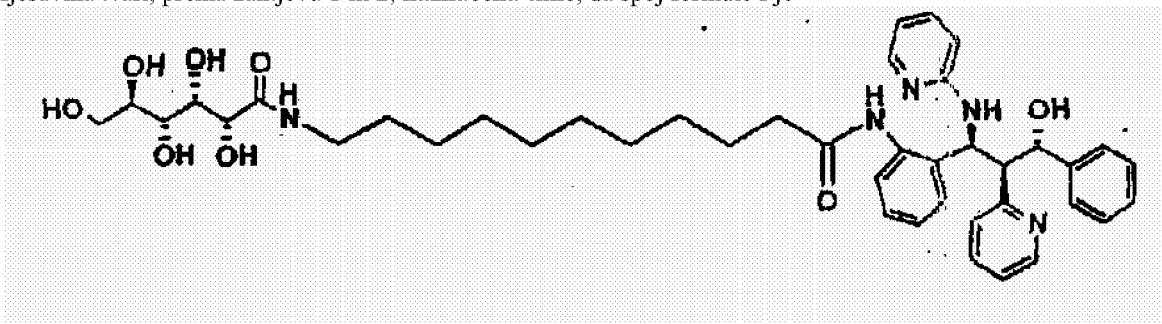
Z je -NH-C₆-C₁₂-alkil-C=O-, -O-C₆-C₁₂-alkil-C-O-, -(C=O)_m-C₆-C₁₂-alkil-(C-O)_n;

n je 0 ili 1;

m je 0 ili 1;

kao i njihove fiziološki podnošljive kiselinske adicijske soli.

3. Mješavina tvari, prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačena time**, da spoj formule I je



kao i njegove fiziološki podnošljive kiselinske adicijske soli.

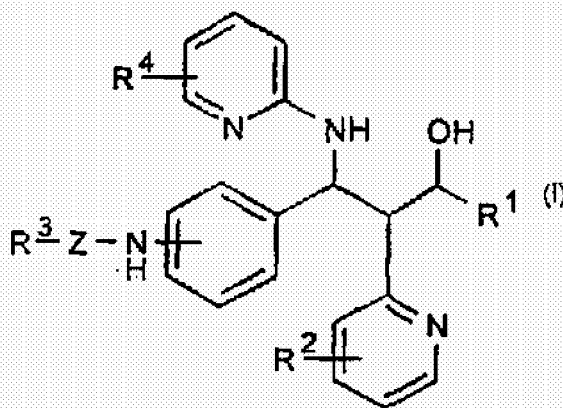
4. Mješavina tvari prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da ona kao daljnju aktivnu tvar sadrži jedan ili više antidiabetika, hipoglikemijskih aktivnih tvari, inhibitore HMG-CoA-reduktaze, inhibitore apsorpcije holesterina, PPAR gama agoniste, PPAR alfa agoniste, PPAR alfa/gama agoniste, fibrate, MTP-inhibitore, inhibitore resorpcije žučne kiseline, CETP-inhibitore, polimerne apsorbere žučne kiseline, LDL-receptor inducere, ACAT-inhibitore, antioksidante, inhibitore lipoprotein-lipaze, inhibitore ATP-citrat-liaze, inhibitore skvalen sintetaze, lipoprotein(a) antagoniste, inhibitore lipaze, inzulin, sulfonilureu, bigvanid, meglitinid, tiaolidindion, inhibitore α-glukosidaze, tvari koje djeluju na ATP ovisan kalijev kanal beta stanica, CART-agoniste, NPY-agoniste, MC4-agoniste, oreksin-agoniste, H3-agoniste, TNF-agoniste, CRF-agoniste, CRF BP-agoniste, urokortin agoniste, β3-agoniste, MSH (hormon koji stimulira melanocite) agoniste, CCK-agoniste, inhibitore ponovnog trošenja serotonina, miješane serotoninske i nonadrenergne spojeve, 5HT-agoniste, bombezin agoniste, glanin antagoniste, hormon rasta, spojeve koji oslobađaju hormon rasta, TRH-agoniste, 2- ili 3-modulatore nevezanog proteina, leptin agoniste, DA-agoniste (bromokriptin, doreksin), inhibitore lipaze/amilaze, PPAR-modulatore, RXR-inodulatore ili TR-β-agoniste ili amfetamin.
5. Mješavina tvari prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4, **naznačena time**, da ona kao daljnju aktivnu tvar sadrži jedan ili više spojeva koji normaliziraju metabolizam lipida.
6. Mješavina tvari prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5, **naznačena time**, da ona kao daljnje aktivne tvari koje normaliziraju metabolizam lipida sadrži spojeve iz skupine koju čine statin, glitazon, PPAR alfa agonisti,olestirami,olestipol,holesolvam,apsorpcijske smole, fibrati, gemfibrozil, inhibitori resorpcije holesterina, ezetimib, tikvezid, parnakvazid, CETP-inhibitori, MTP-inhibitori, inducer LDL-receptora, inhibitori lipaze, orlistat.
7. Mješavina tvari prema jednom ili više zahtjeva 1 do 6, **naznačena time**, da ona kao daljnju aktivnu tvar sadrži inhibitor resorpcije holesterina.
8. Mješavina tvari prema zahtjevu 7, **naznačena time**, da ona kao daljnje aktivne tvari sadrži ezetimib, tikvezid ili pamakvazid.
9. Mješavina tvari prema jednom ili više zahtjeva 1 do 6, **naznačena time**, da ona kao daljnju aktivnu tvar sadrži Caromax®.
10. Upotreba mješavine tvari prema jednom ili više zahtjeva 1 do 9, **naznačena time**, da se ona primjenjuje kao lijek za profilaksu ili liječenje poremećaja metabolizma lipida ili metaboličkog sindroma.
11. Upotreba mješavine tvari prema jednom ili više zahtjeva 1 do 9, **naznačena time**, da se ona primjenjuje kao lijek za profilaksu ili liječenje hiperlipidemije.
12. Upotreba mješavine tvari prema jednom ili više zahtjeva 1 do 9, **naznačena time**, da se ona primjenjuje kao lijek za profilaksu ili liječenje arteriosklerotičnih pojava.
13. Postupak za davanje spojeva formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3 u kombinaciji s najmanje jednom daljnjom aktivnom tvari, **naznačena time**, da se spojevi formule I kao i najmanje jedna daljnja aktivna tvar daju u kratkom vremenskom razmaku, ponajprije unutar 10 minuta.

14. Postupak za davanje spojeva formule I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3 u kombinaciji s najmanje jednom daljnjom aktivnom tvari za primjenu kao lijek za profilaksu ili liječenje poremećaja metabolizma lipida, **naznačen time**, da se spojevi formule I kao i najmanje jedna daljnja aktivna tvar daju u kratkom vremenskom razmaku, ponajprije unutar 10 minuta.
- 5 15. Postupak za proizvodnju mješavine prema jednom ili više zahtjeva 1 do 8, **naznačen time**, da se aktivne tvari pomiješaju s farmaceutski prikladnim nosačem i tu mješavinu se dovede u oblik prikladan za aplikaciju.

SAŽETAK

10

Izum se odnosi na mješavine tvari koje sadrže derivate propanolamina formule I,



u kojoj radikali imaju navedena značenja, te njihove fiziološki prihvatljive soli, njihove fiziološki funkcionalne derivate s drugim aktivnim tvarima.