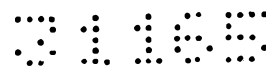


P 0 4 1 0 6 7



A2

**Difenilazetidion-származékok, eljárás előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények” és alkalmazásuk**

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

R1, R2, R3, R4, R5 és R6 jelentése egymástól függetlenül alkilén-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(alkil)- vagy -NH- képletű csoport állhat,

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-(alkil), CONH<sub>2</sub>, CONH-(alkil), CON(alkil)<sub>2</sub>, alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, alkoxics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-(alkil), SO<sub>2</sub>N(alkil)<sub>2</sub>, alkiltiocsoport, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO-(alkil), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO<sub>2</sub>-(alkil) vagy SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6 és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, alkoxics csoport, alkilcsoport vagy NH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

NH<sub>2</sub>, NH-(alkil), N(alkil)<sub>2</sub>, NH-(acil), fenilcsoport, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, alkoxics csoport, alkilcsoport, NH<sub>2</sub>, NH(alkil), N(alkil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(alkil) vagy CONH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

L jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R7 jelentése metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport vagy butilcsoport,

R8 jelentése H, OH, NH<sub>2</sub> vagy NH-(alkil) képletű csoport,

R9 jelentése metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport vagy butilcsoport,

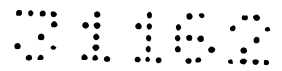
R10 jelentése metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport vagy butilcsoport,

ahol R1-R6 közül legalább egy jelentése alkilén-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(alkil)- vagy -NH- képletű csoport állhat.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek gyógyszerként történő alkalmazására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

TK

jelölés (I) általános képlet



P.04 1073

**Difenilazetidionon-származékok, eljárás előállításukra és ezeket tartalmazó  
gyógyszerkészítmények és alkalmazások**

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány difenilazetidionon-származékokra, ezek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek alkalmazására vonatkozik.

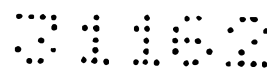
A találmány tárgyát képezik a szubsztituált difenilazetidionon-származékok, ezek fiziológiailag alkalmazható sói, valamint fiziológiai funkcionális származékai.

Ismertek difenilazetidionon-származékok (például ezetimib) és ezek alkalmazása hiperlipidémia, valamint arterioszklerózis és hiperkoleszterinémia kezelésére (Drugs of the Future, 25(7), 679-685 (2000)).

A találmány feladata új vegyületek kidolgozása, amelyek terápiásan értékesíthető hipolipidemiás hatással rendelkeznek. A találmány feladata továbbá olyan új vegyületek kidolgozása, amelyek a technika állásából ismert vegyületekhez képest nagyon kismértékben reszorbeálhatók. A nagyon kismértékű reszorpció alatt legfeljebb 10 %, előnyösen legfeljebb 5 % intesztinális reszorpciót értünk.

Az új vegyületek különösen előnyösen az ezetimibnél kisebb reszorpciót mutatnak. Kismértékű reszorpció esetén a gyógyszer hatóanyagok általában lényegesen kevesebb mellékhatással rendelkeznek.

**98947-9449/SL**



A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, a képletben

R1, R2, R3, R4, R5 és R6 jelentése egymástól függetlenül (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(1-6 szénatomos alkil)- vagy -NH- képletű csoport állhat,

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil), CONH<sub>2</sub>, CONH-(1-6 szénatomos alkil), CON(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkokics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-(1-6 szénatomos alkil), SO<sub>2</sub>N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO<sub>2</sub>-(1-6 szénatomos alkil) vagy SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkokics csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy NH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

NH<sub>2</sub>, NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, NH-(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkokics csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, NH<sub>2</sub>, NH(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

L jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> és R<sub>z</sub> jelentése egymástól függetlenül

H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil), CONH<sub>2</sub>, CONH-(1-6 szénatomos alkil), CON(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkokics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-(1-6 szénatomos alkil), SO<sub>2</sub>N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO<sub>2</sub>-(1-6 szénatomos alkil) vagy SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>,



NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy NH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

NH<sub>2</sub>, NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, NH-(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb három F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, NH<sub>2</sub>, NH(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

ahol R1-R6 közül legalább egy jelentése (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(1-6 szénatomos alkil)- vagy -NH- képletű csoport állhat.

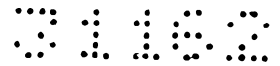
Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R1-R6 közül legalább az egyik jelentése (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)- vagy -NH- képletű csoport állhat.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R1 vagy R3 jelentése (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)- vagy -NH- képletű csoport állhat.

Külön kiemeljük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R1 vagy R3 jelentése -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-NH-(C=O)<sub>0-1</sub>-(3-25 szénatomos alkilén)-(C=O)<sub>0-1</sub>-NH-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett oxigénatom állhat.

Különösen előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol az R1-R6 csoportok közül az egyik a C gyűrű meta-helyzetében kapcsolódik az L csoporthoz.

A farmakológiailag alkalmazható sók a kiindulási, vagyis alapvegyülethez viszonyított nagyobb vízoldékonyságuk miatt adott esetben különösen előnyösek gyógyszer hatóanyagként történő alkalmazásra. Ezek a sók farmakológiailag alkalmazható aniont vagy kationt tartalmaznak. A találmány szerinti vegyületek farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sóira példaként említhetők az olyan savakkal képzett sók, mint a szervetlen savak, így sósav, hidrogénbromid, foszforsav, metafoszforsav, salétromsav, szulfonsav és kénsav, valamint szerves savak, így ecetsav, benzolszulfonsav, benzoesav, citromsav, etánszulfonsav, fumársav, glükonsav, glikolsav, izationsav, tejsav, laktobionsav, maleinsav, almasav, metánszulfonsav, borostyánkősav, p-toluolszulfonsav, borkősav és trifluorecetsav. Gyógyszerészeti



felhasználásra különösen előnyös a hidrogénklorid só. A farmakológiailag alkalmazható bázikus sókra példaként említhetők az ammóniumsók, alkálifémsók, így nátriumsó és káliumsó, valamint alkáliföldfémsók, így magnéziumsó és kalciumsó.

A találmány értelmében a farmakológiailag nem alkalmazható anionnal képzett sók hasznos köztitermékként alkalmazhatók farmakológiailag alkalmazható sók előállítására vagy tisztítására és/vagy felhasználhatók nem-terápiás, így in vitro alkalmazásokra.

A „fiziológiai funkciós származék” kifejezés kiterjed a találmány szerinti vegyületek összes lehetséges fiziológiaileg alkalmazható származékára, így észtereire, amelyek embereknek és emlős állatoknak adagolhatók, és a szervezeten belül közvetlenül vagy közvetve találmány szerinti vegyületté vagy ennek aktív metabolitjává alakulnak.

A találmány kiterjed továbbá a találmány szerinti vegyületek prodrug formáira. Az ilyen prodrug formák in vivo találmány szerinti vegyületekké bomlanak. Adott esetben az ilyen prodrug formák önmagukban is hatékonyak lehetnek.

A találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak továbbá különböző polimorf formákban, így amorf és kristályos polimorf formákban. Az oltalmi kör kiterjed a találmány szerinti vegyületek összes lehetséges polimorf formáira.

Az (I) általános képletű vegyületre történő utalás ezért felöleli a fent ismertetett (I) általános képletű vegyületeket, valamint ezek fent ismertetett sóit, szolvátjait és fiziológiai funkciós származékait.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek farmakológiailag alkalmazható sói és fiziológiai funkciós származékai előnyösen alkalmazhatók gyógyszer hatóanyagként lipid anyagcsere zavarok, elsősorban hiperlipidémia kezelésére. Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók továbbá a szérum koleszterinszint befolyásolására, valamint arterioszklerotikus betegségek megelőzésére és kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületek ezenkívül további hatóanyagokkal kombinálhatók.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a kívánt biológiai hatás eléréséhez szükséges mennyisége különböző faktoroktól függ, amikre példaként említhető az alkalmazott vegyület, az adott alkalmazás, az adagolás módja és a beteg klinikai állapota. A napi dózis általában 0,1-100 mg/kg, előnyösen 0,1-50 mg/kg, különösen előnyösen 0,1-10 mg/kg testtömeg. A tableta vagy kapszula hatóanyagtartalma általában 0,01-100 mg, előnyösen 0,02-50 mg. Farmakológiailag alkalmazható sók



esetében a fent megadott mennyiségi adatok a sóból levezethető benzotiepin ionra vonatkoznak. A fent említett állapotok kezelésére vagy megelőzésére az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók önmagukban vagy előnyösen gyógyszerészeti hordozóanyaggal előállított gyógyszerkészítmény formájában. A gyógyszerészeti hordozóanyag egyrészt összeférhető a készítmény más komponenseivel, másrészt nem károsítja a beteg egészségét. Hordozóanyagként alkalmazhatók szilárd és/vagy folyékony anyagok, és ezek alkalmazásával a hatóanyagot előnyösen dózisegység formájában szereljük ki, amelyre példaként említhető a tablettá, amely 0,05-95 tömeg% hatóanyagot tartalmaz. A gyógyszerkészítményben alkalmazható további gyógyszer hatóanyag, beleértve egy további (I) általános képletű vegyületet. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket a szokásos gyógyszerészeti eljárásokkal állítjuk elő, amelyek elsősorban a hatóanyag gyógyszerészeti hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal történő összekeveréséből állnak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények adagolhatók orálisan vagy perorálisan (például szublingválisan), ahol az előnyös adagolási módot a kezelt betegség típusától és súlyosságától, és az alkalmazott (I) általános képletű vegyülettől függően választjuk meg. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény kiszerezhető draszté vagy drasztézított retard készítmény formájában is. Előnyösek a savnak és gyomorsavnak ellenálló készítmények. A gyomorsavnak ellenálló bevonatra példaként említhető a cellulózacetátftalát, polivinilacetátftalát, hidroxipropilmetilcellulózftalát és a metakrilsav és metakrilsav-metilészter anionos polimerjei.

Az orálisan adagolható készítményekre példaként említhetők a meghatározott mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmazó tablettá, szopogató tablettá, kapszula, por, granulátum, vizes vagy nem-vizes folyadékban felvett oldat, szuszpenzió, valamint olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban típusú emulzió. Mint fent említettük, ezek a gyógyszerkészítmények megfelelő módszerekkel előállíthatók, melyek egyik lépése, hogy a hatóanyagot az adott esetben egy vagy több segédanyagot tartalmazó hordozóval érintkeztetjük. A gyógyszerkészítmény előállításához általában úgy járunk el, hogy a hatóanyagot a folyékony és/vagy finoman elosztatott szilárd hordozóanyaggal egyenletesen elkeverjük, és a kapott keveréket kívánt esetben kiszerezjük. Így például a tablettá előállítható a vegyületet tartalmazó por vagy granulátum préselésével, melynek során adott esetben egy vagy több további komponenst alkalmazunk. A préselt tabletták előállíthatók az adott esetben kötőanyagot, csúsztatószer, inert higítóanyagot és/vagy egy vagy több felületaktív anyagot vagy



diszpergálószeret tartalmazó szabadon folyó készítmény, például por vagy granulátum megfelelő berendezésben történő tablettázásával. A tablettá előállítható továbbá egy folyékony hígítószerrel nedvesített, poralakú vegyület megfelelő berendezésben történő formálásával.

A perorális (szublingvális) adagolásra alkalmas készítményre példaként említhető a szopogatós tablettá, amely az (I) általános képletű vegyület mellett ízesítőanyagot, előnyösen szacharózt, gumiarábikumot vagy tragantot tartalmaz, valamint a pasztilla, ahol a hatóanyag inert alapba, így zselatin és glicerin vagy szacharóz és gumiarábikum alapba van bedolgozva.

A kombinációs készítményekben további hatóanyagként alkalmazhatók a következők: tetszőleges antidiabetikum, a Roten Liste 2001 kiadvány 12. fejezetében felsorolt vegyületek közül. Ezek a vegyületek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyülettel előnyösen kombinálhatók szinergetikus hatásfokozás érdekében. A hatóanyag kombináció adagolása megvalósítható a hatóanyagok elkülönített adagolásával vagy kombinációs készítmény formájában, amelyben egy készítményen belül több hatóanyag van jelen.

Az antidiabetikumra példaként említhetők az inzulin és inzulin-származékok, így Lantus vagy HMR 1964, a GLP-1 származékok, így a WO 98/08871 számú iratban (Novo Nordisk A/S) ismertetett vegyületek, továbbá orálisan hatékony hipoglikémiás hatóanyagok.

Az orálisan hatékony hipoglikémiás hatóanyagokra előnyös példaként említhetők a szulfonilkarbamidok, biguanidok, meglitinid, oxadiazolidindionok, tiazolidindionok, glükózidáz-inhibitorok, glukagon antagonisták, GLP-1-agonisták, káliumcsatorna nyitók, például a WO 97/26265 és WO 99/03861 számú iratokban (Novo Nordisk A/S) ismertetett vegyületek, inzulin szenzitizátorok, májenzim inhibitorok, amelyek résztvesznek a glükoneogenezis és/vagy glikogenezis stimulálásában, glükózfelvétel modulátorok, az anyagcserét befolyásoló vegyületek, így antihyperlipidémiás vegyületek és antilipidémiás vegyületek, amelyek csökkentik a tápanyagfelvételt, PPAR agonisták, PXR agonisták és a  $\beta$ -sejtek ATP-függő káliumcsatornájára ható vegyületek.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket HMGCoA-reduktáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a szimvasztatin, fluvasztatin, pravasztatin, lovasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin és rozuvasztatin.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket koleszterin receptor inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az ezetimib, tiqueszid és pamaqueszid.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket PPAR gamma agonistával kombináljuk, amelyre példaként említhető a rozigitazon, pioglitazon, JTT-501 és GI 262570.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket PPAR alfa agonistával kombináljuk, amelyre példaként említhető a GW 9578 és GW 7647.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket vegyes PPAR alfa/gamma agonistával kombináljuk, amelyre példaként említhető a GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 és AVE 0847.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket fibráttal kombináljuk, amelyre példaként említhető a fenofibrát, klofibrát és bezafibrát.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket MTP inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a Bay 13-9952, BMS-201038 és R-103757.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket epesav reszorpciós inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a HMR 1453.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket CETP inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a Bay 194789.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket polimer epesav adszorberrel kombináljuk, amelyre példaként említhető a kolesztiramin és koleszolvam.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket LDL-receptor indukálóval kombináljuk, amelyre példaként említhető a HMR1171 és HMR1586.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket ACAT inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az avaszimib.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket antioxidánsal kombináljuk, amelyre példaként említhető az OPC-14117.



A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket lipoprotein-lipáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az NO-1886.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket ATP-citrát-liáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az SB-204990.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket szqualén-szintetáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a BMS-188494.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket lipoprotein antagonistával kombináljuk, amelyre példaként említhető a CI-1027 vagy nikotinsav.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket lipáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető az orlisztát.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket inzulinnal kombináljuk.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket szulfonilkarbamiddal kombináljuk, amelyre példaként említhető a tolbutamin, glibenklamid, glipicid és glikazid.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket biguaniddal kombináljuk, amelyre példaként említhető a metformin.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket meglitiniddel kombináljuk, amelyre példaként említhető a repaglinid.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket tiazolidindionnal kombináljuk, amelyre példaként említhető a troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rozigitazon és a WO 97/41097 számú iratban (Dr. Reddy's Research Foundation) ismertetett vegyületek, elsősorban 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-kinazolinil-metoxi)-fenil]-metil]-2,4-tiazolidindion.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket alfa-glükózidáz inhibitorral kombináljuk, amelyre példaként említhető a miglitol és akarbóz.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket a béta-sejtek ATP-függő káliumcsatornájára ható vegyülettel kombináljuk, amelyre példaként említhető a tolbutamin, glibenklamid, glipizid, gliazid és repaglinid.



A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket több fent ismertetett vegyülettel kombináljuk, amelyre példaként említhető szulfonilkarbamid és metformin, szulfonilkarbamid és akarbóz, repaglinid és metformin, inzulin és szulfonilkarbamid, inzulin és metformin, inzulin és troglitazon, inzulin és lovasztatin kombinációja.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket olyan hatóanyagokkal kombináljuk, mint a CART-agonisták, NPY-agonisták, MC4-agonisták, orexin agonisták, H3-agonisták, TNF-agonisták, CRF-agonisták, CRF BP-antagonisták, urokortin agonisták,  $\beta$ 3-agonisták, MSH (melanocit stimuláló hormon) agonisták, CCK-agonisták, szerotonin újbóli felvételét gátló vegyületek, egyes szerotonin- és noradrenerg vegyületek, 5HT agonisták, bombezín agonisták, galanin antagonisták, növekedési hormonok, növekedési hormont felszabadító vegyületek, TRH agonisták, kapcsolt protein-2- vagy -3-modulátorok, leptin agonisták, DA-agonisták (bromokriptin, doprexin), lipáz/amiláz inhibitorok, PPAR-modulátorok, RXR-modulátorok vagy TR- $\beta$ -agonisták.

A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag leptin.

A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag dexamfetamin vagy amfetamin.

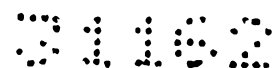
A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag fenfluramin vagy dexfenfluramin.

A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag szibutramin.

A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag orlisztát.

A találmány egyik megvalósítási formájában a további hatóanyag mazindol vagy fentermin.

A találmány egyik megvalósítási formájában az (I) általános képletű vegyületeket ballasztanyagokkal kombináljuk, melyekre példaként említhetők az oldhatatlan ballasztanyagok, így karomax. A karomax hatóanyaggal történő kombinálása megvalósítható az (I) általános képletű vegyület és a karomax külön adagolásával vagy kombinációs készítmény alkalmazásával. A karomax adagolható továbbá élelmiszerben, így péksüteményekben vagy müzli termékekben. Az (I) általános képletű vegyületek és a karomax kombinációja a hatás javítása mellett kitűnik az LDL-koleszterinszint csökkentésében és az egyes hatóanyagok jobb elviselhetőségében.



A találmány szerinti vegyületek egy vagy több fent említett vegyülettel és tetszőlegesen egy vagy több további gyógyszer hatóanyaggal képzett kombinációi az oltalmi körhöz tartoznak.

Az oltalmi körhöz tartoznak továbbá az (I) általános képletű vegyületek sztereoiszomer elegyei, valamint tiszta sztereoiszomer formái, továbbá diasztereomer elegyei és tiszta diasztereomer formái. Az elegyek szétválasztása megvalósítható kromatográfiás módszerekkel.

Előnyösek az (Ia) általános képletű vegyületek racém formái és enantiomer tiszta formái.

Különösen előnyösek az L helyén (a') általános képletű csoportot tartalmazó vegyületek.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására az A reakcióvázlat szerint, ahol R<sup>4</sup> jelentése 0-30 szénatomos alkilénecsoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(1-6 szénatomos alkil)- vagy -NH- képletű csoport állhat. Alternatív módon az L csoport kapcsolódhat az A gyűrűn vagy a C gyűrűn keresztül is.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

**IV. példa: Hexándisav-4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxi-propil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilamid-{2-[3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-1-(piridin-2-ilamino)-propil]-fenil}-amid (14)**

**a) 5-{2-[3-Hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-1-(piridin-2-ilamino)-propil]-fenilkarbamoil}-pentánsav (13)**

1,5 g 3-(2-aminofenil)-1-fenil-2-piridin-2-il-3-(piridin-2-ilamino)-propán-1-ol, 3,4 g hexándisav, 1,04 g diciklohexilkarbodiimid és 640 ml benzotriazol-1-ol alkalmazásával a II. példával analóg módon cím szerinti vegyületet kapunk. Móltömeg 524,6 (C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>). MS (ESI<sup>+</sup>): 525 (M+H<sup>+</sup>): (ESI<sup>-</sup>): 523 (M-H<sup>+</sup>).

**b) Hexándisav-4-{1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxi-propil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilamid-{2-[3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-1-(piridin-2-ilamino)-propil]-fenil}-amid (14)**

300 mg 4-(4-aminometilfenil)-1-(4-fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxi-propil]-azetidin-2-on, 372 mg 5-{2-[3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-1-(piridin-2-ilamino)-propil]-fenilkarbamoil}-pentánsav, 155 mg diciklohexilkarbodiimid és 120 mg benzotriazol-1-ol 25 ml tetrahidrofuránban felvett elegyéből a III. példával analóg módon és

szilikagélen diklórmetán/metanol 10:1 alkalmazásával tisztítva cím szerinti vegyületet kapunk. Móltömeg 929,1 ( $C_{56}H_{54}F_2N_6O_5$ ), MS (ESI+): 929 ( $M+H^+$ ).

**XIII. példa: (1-{2-[8-(4-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-oktanoilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (27)**

**a) 8-{2-[3-Hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-1'-(piridin-2-ilamino)-propil]-fenilkarbamoil}-oktánsav (26)**

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

**b) (1-{2-[8-(4-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-oktanoilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (27)**

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

**XIV. példa: (1-{2-[8-(3-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-oktanoilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (28)**

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

**XV. példa: (1-{2-[11-(4-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-undekanoilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (30)**

**a) 11-{2-[3-Hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-1-(piridin-2-ilamino)-propil]-fenilkarbamoil}-undekánsav (29)**

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

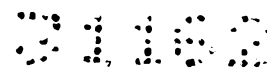
**b) (1-{2-[11-(4-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-undekanoilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (30)**

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

**XVI. példa: (1-{2-[11-(3-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-undekanoilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (31)**

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

**XVII. példa: (1-{2-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-metoxi]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (33)**



a) {2-[2-({2-[3-Hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-1-(piridin-2-ilamino)-propil]-fenilkarbamoil}-metoxi)-etoxi]-etoxi}-ecetsav (32)

Móltömeg: C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (600,68). MS (ESI) 591 (M+H).

b) (1-{2-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-metoxi]-etoxi]-etoxi}-acetilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (33)

Móltömeg: C<sub>60</sub>H<sub>59</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> (1119,17). MS (ESI) 1005 (M+H).

**XVIII. példa: (1-{2-[2-(2-{2-[(3-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-metoxi]-etoxi]-etoxi}-acetilamino]-fenil}-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (34)**

Móltömeg: C<sub>60</sub>H<sub>59</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> (1119,17). MS (ESI) 1005 (M+H).

**XIX. példa: {1-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-metoxi]-etoxi]-acetilamino)-fenil]-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (36)**

a) 2-({2-[3-Hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-1-(piridin-2-ilamino)-propil]-fenilkarbamoil}-metoxi)-etoxi}-ecetsav (35)

Móltömeg: C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (556,62). MS (ESI) 557 (M+H).

b) {1-[2-(2-{2-[(4-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-metoxi]-etoxi]-acetilamino)-fenil]-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (36)

Móltömeg: C<sub>58</sub>H<sub>55</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub> (1075,11). MS (ESI) 961 (M+H).

**XX. példa: {1-[2-(2-{2-[(3-{1-(4-Fluorfenil)-3-[3-(4-fluorfenil)-3-hidroxipropil]-4-oxo-azetidin-2-il}-benzilkarbamoil)-metoxi]-etoxi]-acetilamino)-fenil]-3-hidroxi-3-fenil-2-piridin-2-il-propil)-piridin-2-il-ammónium-trifluoracetát (37)**

Móltömeg: C<sub>58</sub>H<sub>55</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub> (1075,11). MS (ESI) 961 (M+H).

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek hatását a következő módszerekkel vizsgáljuk:

**A koleszterin abszorpció és <sup>3</sup>H-taurokolsav kiválásának vizsgálata egerek, patkányok vagy tengerimalacok székletében**

NMRI-egereket, Wistar patkányokat vagy szíriai aranyhörcsögöket (csoportonként 4-6 állat) standard takarmányon (Altromin, Lage, Lippe) anyagcsere ketrecekben tartunk. A radioaktív nyomjelző (<sup>14</sup>C-koleszterin) adagolása előtti délutánon az állatokat kiéheztetjük, és rácsos rostélyhoz szoktatjuk.

Ezenkívül 24 órával a vizsgálati takarmány ( $^{14}\text{C}$ -koleszterin Intralipid 20 takarmányban, Pharmacia-Upjohn) orális adagolása előtt az állatoknak  $^3\text{H}$ -TCA-t (taurokolsav) adagolunk s.c. (például egereknél  $1\ \mu\text{Ci}$ , patkányoknál  $5\ \mu\text{Ci}$ ).

A koleszterin abszorpció vizsgálatához egereknek  $0,25\ \text{ml}$  Intralipid 20 készítményt (Pharmacia-Upjohn) (töltés  $0,25\ \mu\text{Ci}$   $^{14}\text{C}$ -koleszterin  $0,1\ \text{mg}$  koleszterinben) adagolunk orálisan nyelőszondán keresztül.

A vizsgált hatóanyagot elkülönítve  $0,5\ \%$  metilcellulóz (Sigma) /  $5\ \%$  szolutorol (BASF, Ludwigshafen) hordozóban vagy más megfelelő hordozóban adagoljuk. Az adagolási térfogat egerenként  $0,5\ \text{ml}$ . A vizsgált hatóanyagot közvetlenül a vizsgálati takarmány ( $^{14}\text{C}$ -koleszterinnel jelölt Intralipid) adagolása előtt adagoljuk (koleszterin abszorpció vizsgálata).

A székletet  $24\ \text{órán}$  keresztül gyűjtjük, és a  $^{14}\text{C}$ -koleszterin és  $^3\text{H}$ -taurokolsav (TCA) székleten keresztül történő kiválását  $24\ \text{óra}$  elteltével meghatározzuk.

Eltávolítjuk a májat, homogenizáljuk, és alikvot részletekben Oximaten berendezésben (307. modell, Packard) meghatározzuk a felvett és reszorbeált  $^{14}\text{C}$ -koleszterin mennyiségét.

#### Kiértékelés:

Székletminta: Meghatározzuk az össz tömeget, vízzel meghatározott térfogatra töltjük, homogenizáljuk, alikvot részletekben beszárítjuk, és Oximaten berendezésben (307. modell, Packard; a radioaktív jelölésű minták elégetése) elégetjük. A radioaktív  $^3\text{H}$ - $\text{H}_2\text{O}$  és  $^{14}\text{C}$ - $\text{CO}_2$  mennyiségének méréséből kiszámoljuk a kivált  $^3\text{H}$ -taurokolsav és  $^{14}\text{C}$ -koleszterin mennyiségét (duális izotóp technika). Dózis/hatás görbe alapján  $\text{ED}_{200}$ -értéket határozzunk meg interpolálással, ami a kezeletlen kontroll csoporthoz viszonyítva a TCA és koleszterin kivált mennyiségének megduplázásához szükséges dózist jelenti.

Májmintá: A májban felvett  $^{14}\text{C}$ -koleszterin mennyiségét az alkalmazott dózissal vonatkoztatjuk. Dózis/hatás görbe alapján  $\text{ED}_{50}$  értéket határozzunk meg interpolálással, ami a májban felvett  $^{14}\text{C}$ -koleszterin mennyiségének  $50\ \%$ -os csökkentéséhez szükséges dózis.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknél a következő  $\text{ED}_{50}$  értékeket kapunk:

Példa száma	ED <sub>50</sub> (mg/egér)
XVI.	0,03
XVIII.	0,3
XIX.	0,1

A táblázat adataiból látható, hogy az (I) általános képletű vegyületek hatékonyan csökkentik a koleszterinszintet.

Reszorpció képesség:

Az (I) általános képletű vegyületek reszorpció képességét Caco-sejtmodellel (A.R. Hilgers és munkatársai: Pharm. Res. 7, 902 (1990)) mérjük. A mérési adatokból látható, hogy az (I) általános képletű vegyületek a technika állásából ismert vegyülethez (A képletű ezetimib) viszonyítva lényegesen kisebb reszorpciót mutatnak:

	(A) vegyület	Példaszám
P <sub>app</sub> (cm/sec)	4,88 x 10 <sup>-8</sup>	

A mérési adatokból becsült humán reszorpció 100 %.



## Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben

R1, R2, R3, R4, R5 és R6 jelentése egymástól függetlenül (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(1-6 szénatomos alkil)- vagy -NH- képletű csoport állhat,

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil), CONH<sub>2</sub>, CONH-(1-6 szénatomos alkil), CON(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-(1-6 szénatomos alkil), SO<sub>2</sub>N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO<sub>2</sub>-(1-6 szénatomos alkil) vagy SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6 és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy NH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

NH<sub>2</sub>, NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, NH-(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, NH<sub>2</sub>, NH(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

L jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> és R<sub>z</sub> jelentése egymástól függetlenül

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil), CONH<sub>2</sub>, CONH-(1-6 szénatomos alkil), CON(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-(1-6 szénatomos alkil), SO<sub>2</sub>N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO<sub>2</sub>-(1-6 szénatomos alkil) vagy SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport,



ahol n értéke 0-6 és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy NH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

NH<sub>2</sub>, NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, NH-(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, NH<sub>2</sub>, NH(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

ahol R1-R6 közül legalább egy jelentése (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N(1-6 szénatomos alkil)- vagy -NH- képletű csoport állhat,

és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képleű vegyületek, ahol

R1, R2, R3, R4, R5 és R6 jelentése egymástól függetlenül (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)- vagy -NH- képletű csoport állhat,

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil), CONH<sub>2</sub>, CONH-(1-6 szénatomos alkil), CON(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-(1-6 szénatomos alkil), SO<sub>2</sub>N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil, SO<sub>2</sub>-(1-6 szénatomos alkil) vagy SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy NH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

NH<sub>2</sub>, NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, NH-(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport adott esetben legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, NH<sub>2</sub>, NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,



L jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

$R_x$ ,  $R_y$  és  $R_z$  jelentése egymástól függetlenül

H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil),  $CONH_2$ , CONH-(1-6 szénatomos alkil), CON(1-6 szénatomos alkil) $_2$ , 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkokics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

$SO_2-NH_2$ ,  $SO_2NH$ -(1-6 szénatomos alkil),  $SO_2N$ (1-6 szénatomos alkil) $_2$ , 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-( $CH_2$ ) $_n$ -fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-( $CH_2$ ) $_n$ -fenil,  $SO_2$ -(1-6 szénatomos alkil) vagy  $SO_2$ -( $CH_2$ ) $_n$ -fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6 és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $OCF_3$ , 1-6 szénatomos alkokics csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy  $NH_2$  szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

$NH_2$ , NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil) $_2$ , NH-(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport, O-( $CH_2$ ) $_n$ -fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $OCF_3$ , 1-6 szénatomos alkokics csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $NH_2$ , NH(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil) $_2$ ,  $SO_2-CH_3$ , COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy  $CONH_2$  szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

ahol R1-R6 közül legalább az egyik jelentése (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)- vagy -NH- képletű csoport állhat,

és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol

R1, R2, R3, R4, R5 és R6 jelentése egymástól függetlenül (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)- vagy -NH- képletű csoport állhat,

H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil),  $CONH_2$ , CONH-(1-6 szénatomos alkil), CON(1-6 szénatomos alkil) $_2$ , 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkokics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

$SO_2-NH_2$ ,  $SO_2NH$ -(1-6 szénatomos alkil),  $SO_2N$ (1-6 szénatomos alkil) $_2$ , 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-( $CH_2$ ) $_n$ -fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-



$(\text{CH}_2)_n$ -fenil,  $\text{SO}_2$ -(1-6 szénatomos alkil) vagy  $\text{SO}_2$ - $(\text{CH}_2)_n$ -fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ , 1-6 szénatomos alkokicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy  $\text{NH}_2$  szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

$\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -(1-6 szénatomos alkil),  $\text{N}$ (1-6 szénatomos alkil) $_2$ ,  $\text{NH}$ -(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport,  $\text{O}$ - $(\text{CH}_2)_n$ -fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport adott esetben legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ , 1-6 szénatomos alkiloxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -(1-6 szénatomos alkil),  $\text{N}$ (1-6 szénatomos alkil) $_2$ ,  $\text{SO}_2$ - $\text{CH}_3$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}$ -(1-6 szénatomos alkil) vagy  $\text{CONH}_2$  szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

L jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

$\text{R}_x$ ,  $\text{R}_y$  és  $\text{R}_z$  jelentése egymástól függetlenül

H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}$ -(1-6 szénatomos alkil),  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH}$ -(1-6 szénatomos alkil),  $\text{CON}$ (1-6 szénatomos alkil) $_2$ , 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkokicsoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

$\text{SO}_2$ - $\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}$ -(1-6 szénatomos alkil),  $\text{SO}_2\text{N}$ (1-6 szénatomos alkil) $_2$ , 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S- $(\text{CH}_2)_n$ -fenil,  $\text{SO}$ -(1-6 szénatomos alkil),  $\text{SO}$ - $(\text{CH}_2)_n$ -fenil,  $\text{SO}_2$ -(1-6 szénatomos alkil) vagy  $\text{SO}_2$ - $(\text{CH}_2)_n$ -fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6 és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ , 1-6 szénatomos alkokicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy  $\text{NH}_2$  szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

$\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -(1-6 szénatomos alkil),  $\text{N}$ (1-6 szénatomos alkil) $_2$ ,  $\text{NH}$ -(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport,  $\text{O}$ - $(\text{CH}_2)_n$ -fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ , 1-6 szénatomos alkokicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ (1-6 szénatomos alkil),  $\text{N}$ (1-6 szénatomos alkil) $_2$ ,  $\text{SO}_2$ - $\text{CH}_3$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}$ -(1-6 szénatomos alkil) vagy  $\text{CONH}_2$  szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

ahol  $\text{R}_1$  vagy  $\text{R}_3$  jelentése (0-30 szénatomos alkilén)-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett -O-, -(C=O)- vagy -NH- képletű csoport állhat,

és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.



4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol

R1, R2, R3, R4, R5 és R6 jelentése egymástól függetlenül  $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})_{0-1}-(3-25 \text{ szénatomos alkilén})-(\text{C}=\text{O})_{0-1}-\text{NH}-\text{L}$  képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett oxigénatom állhat,

H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil),  $\text{CONH}_2$ , CONH-(1-6 szénatomos alkil),  $\text{CON}(\text{1-6 szénatomos alkil})_2$ , 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

$\text{SO}_2-\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{1-6 szénatomos alkil})$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{1-6 szénatomos alkil})_2$ , 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-fenil,  $\text{SO}_2$ -(1-6 szénatomos alkil) vagy  $\text{SO}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport adott esetben legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ , 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy  $\text{NH}_2$  szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

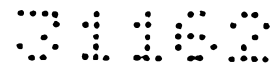
$\text{NH}_2$ , NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, NH-(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport vagy O-( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport adott esetben legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ , 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $\text{NH}_2$ , NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>,  $\text{SO}_2-\text{CH}_3$ , COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy  $\text{CONH}_2$  szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

L jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> és R<sub>z</sub> jelentése egymástól függetlenül

H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil),  $\text{CONH}_2$ , CONH-(1-6 szénatomos alkil),  $\text{CON}(\text{1-6 szénatomos alkil})_2$ , 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, ahol az alkilcsoportokban egy vagy több vagy valamennyi hidrogénatom helyett fluoratom állhat,

$\text{SO}_2-\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{1-6 szénatomos alkil})$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{1-6 szénatomos alkil})_2$ , 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, S-( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-fenil, SO-(1-6 szénatomos alkil), SO-( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-fenil,  $\text{SO}_2$ -(1-6 szénatomos alkil) vagy  $\text{SO}_2$ -( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6 és ahol a fenilcsoport legfeljebb kettő F, Cl, Br, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,



CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy NH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

NH<sub>2</sub>, NH-(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, NH-(1-7 szénatomos acil), fenilcsoport, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenil képletű csoport, ahol n értéke 0-6, és ahol a fenilcsoport legfeljebb három F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, NH<sub>2</sub>, NH(1-6 szénatomos alkil), N(1-6 szénatomos alkil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(1-6 szénatomos alkil) vagy CONH<sub>2</sub> szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

ahol R1 vagy R3 jelentése -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-NH-(C=O)<sub>0-1</sub>-(3-25 szénatomos alkilén)-(C=O)<sub>0-1</sub>-NH-L képletű csoport, ahol az alkilénláncban egy vagy több szénatom helyett oxigénatom állhat,

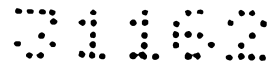
és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

5. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és legalább egy további hatóanyagot tartalmaz.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a további hatóanyag a lipid anyagcserét normalizáló egy vagy több vegyület.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a további hatóanyag egy vagy több hatóanyag az alábbi csoportból: antidiabetikum, hipoglikémiás hatóanyag, HMGCoA-reduktáz inhibitor, koleszterin reszorpciós inhibitor, PPAR gamma agonista, PPAR alfa agonista, PPAR alfa/gamma agonista, fibrát, MTP-inhibitor, epesav reszorpciós inhibitor, CETP-inhibitor, polimer epesav adszorber, LDL-receptor indukáló, ACAT-inhibitor, antioxidáns, lipoprotein-lipáz inhibitor, ATP-citrát-liáz inhibitor, szqualén-szintetáz inhibitor, lipoprotein antagonist, lipáz inhibitor, inzulin, szulfonilkarbamid, biguanid, meglitinid, tiazolidindion, α-glükózidáz inhibitor, a β-sejtek ATP-függő káliumcsatornájára ható hatóanyag, CART-agonista, NPY-agonista, MC4-agonista, orexin-agonista, H3-agonista, TNF-agonista, CRF-agonista, CRF BP-antagonista, urokortin agonista, β3-agonista, MSH (melanocit stimuláló hormon) agonista, CCK-agonista, szerotonin újbóli felvételét gátló hatóanyag, vegyes szerotonin- és noradrenerg vegyület, 5HT-agonista, bombezin-agonista, galanin-antagonista, növekedési hormon, növekedési hormont felszabadító vegyület, TRH-agonista, kapcsolt protein-2- vagy -3-modulátor, leptinagonista, DA-agonista



(bromokriptin, doprexin), lipáz/amiláz-inhibitor, PPAR-modulátor, RXR-modulátor, TR- $\beta$ -agonista vagy amfetamin.

9. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület lipid anyagcsere zavarok kezelésére alkalmas gyógyszerként történő alkalmazásra.

10. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, amely egy vagy több 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot gyógyszerészeti hordozóanyaggal keverjük, és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

11. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása hiperlipidémia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

12. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása a szérum koleszterinszint csökkentésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

13. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása arterioszklerotikus betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

14. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása inzulinrezisztencia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:

DANUSIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
10.

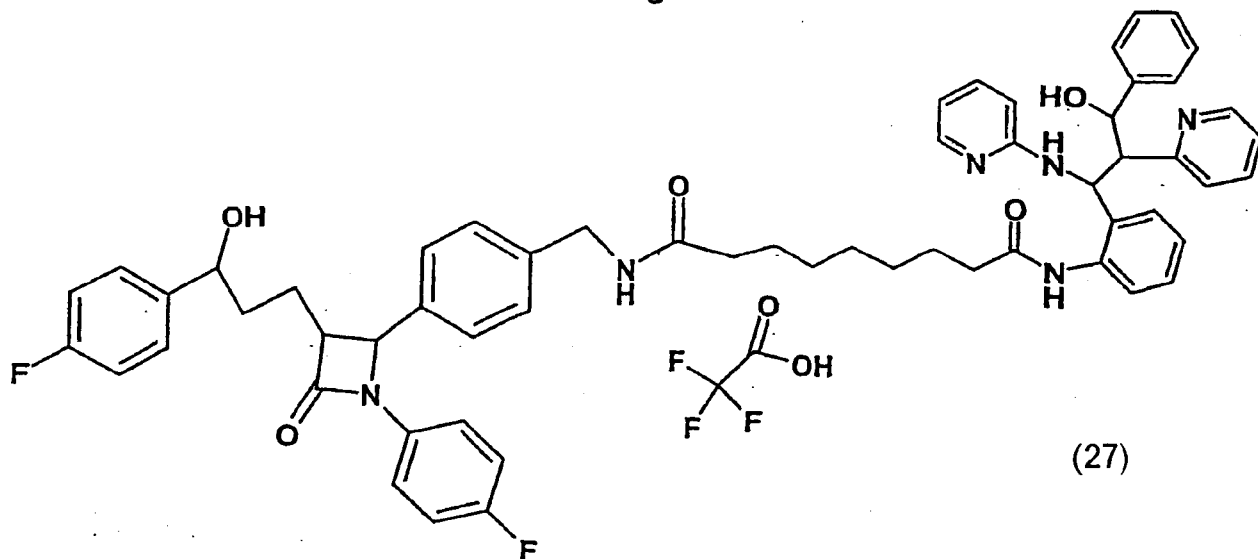
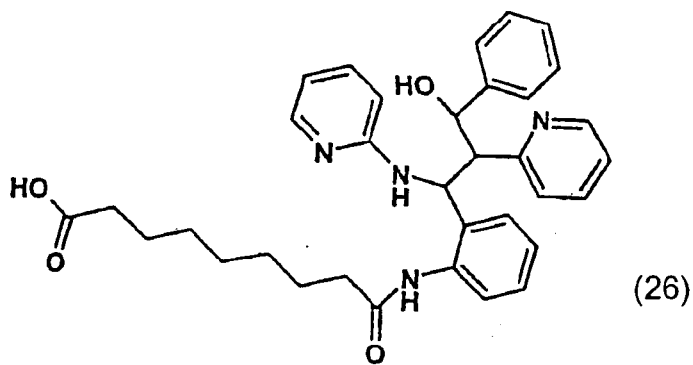
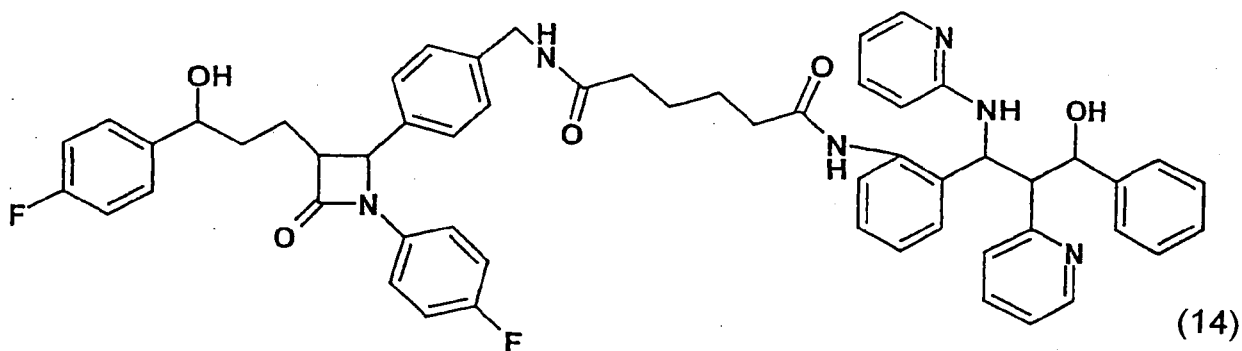
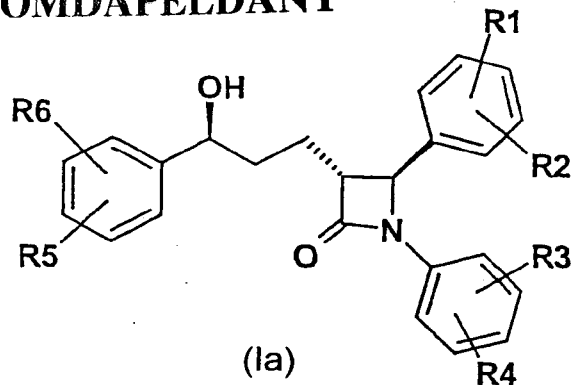
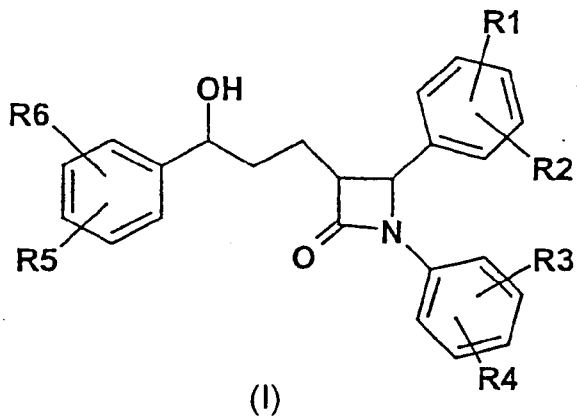
  
Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

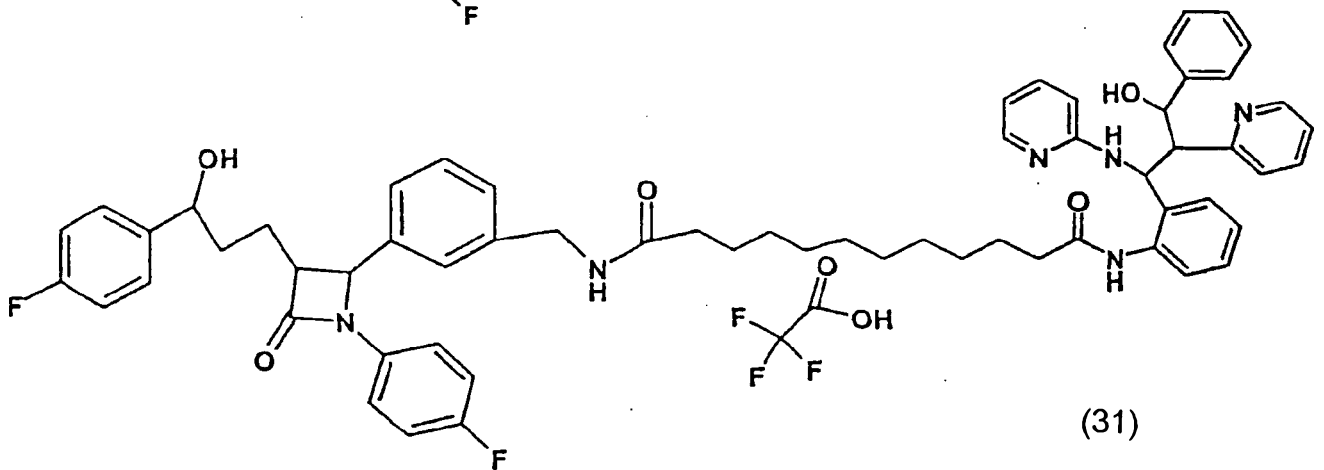
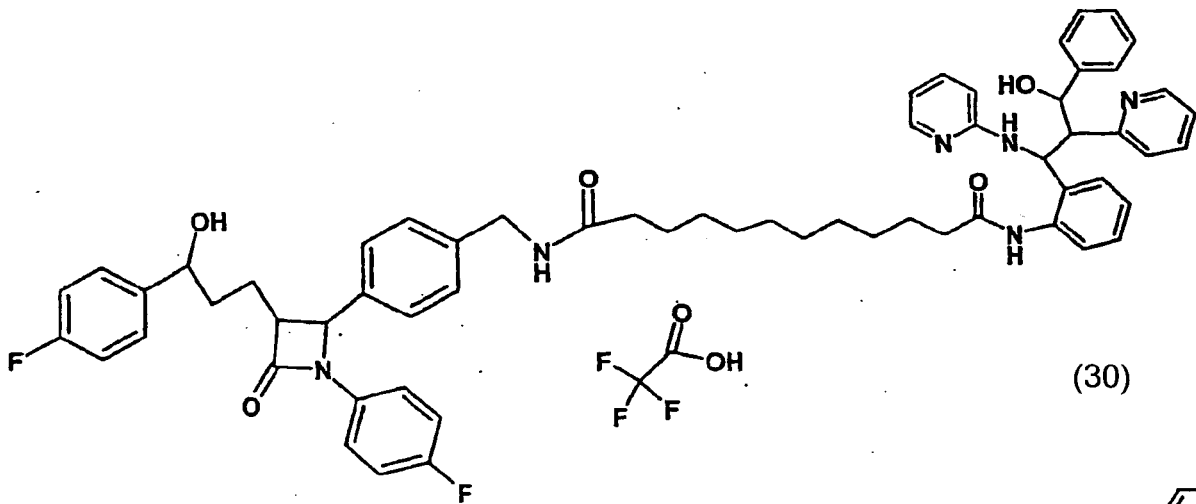
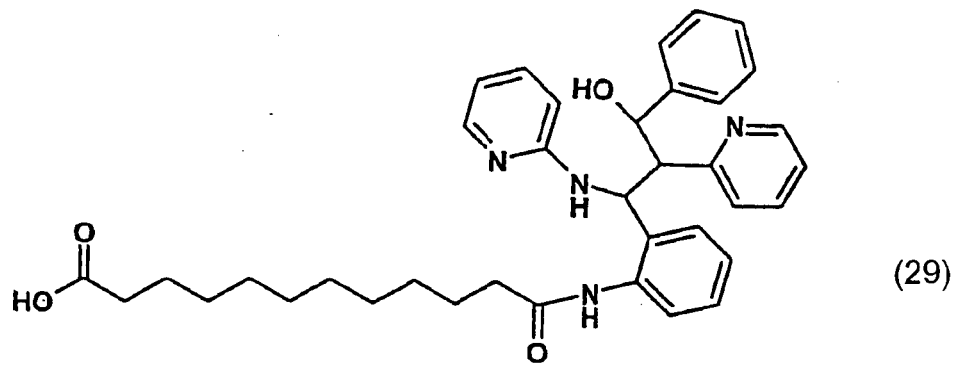
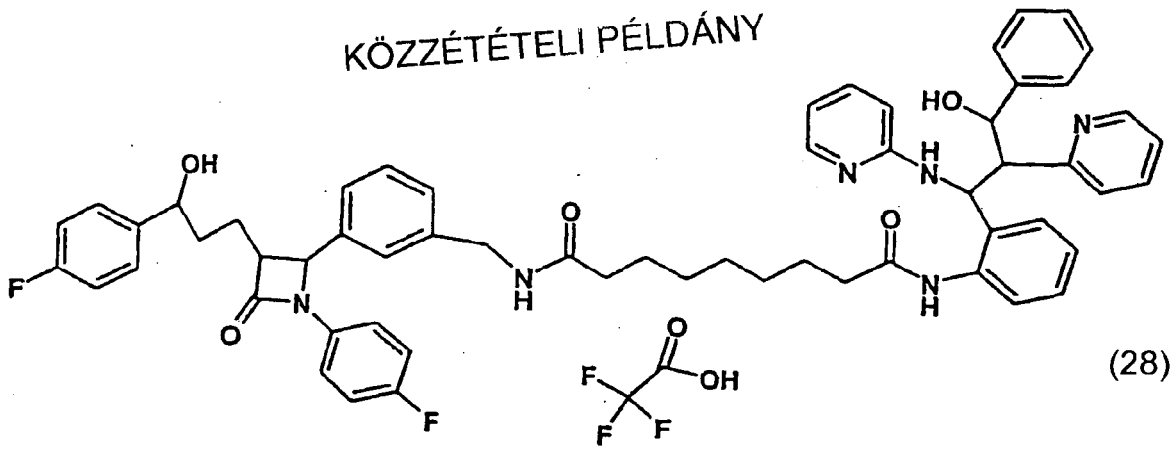
5 oldal rajzol

2008. 06. 22. PK

NYOMDAPÉLDÁNY



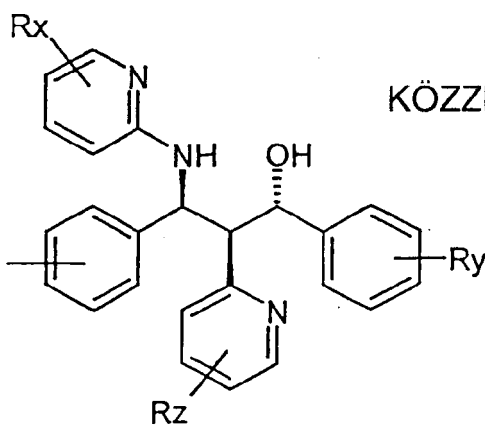
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



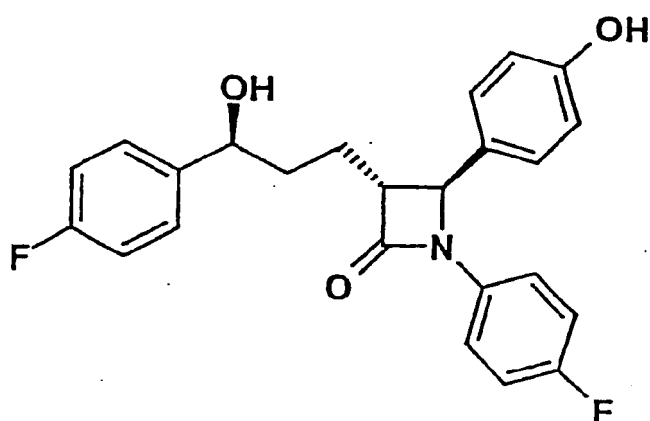




KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(a')



(A)

A) reakcióvázlat

