

Szubsztituált ciklohexanolészterek és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények

Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, Német Szövetségi Köztársaság

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A bejelentés napja: 1995. 02. 15.

Elsőbbsége: 1994. 02. 16 (P 44 04 848.3) Német Szövetségi Köztársaság

K I V O N A T

A találmány szubsztituált ciklohexanolészterekre és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. Az új vegyületek az (I) általános képletnek felelnek meg, amelyben

R^1 jelentése $-\text{CONHCOR}^{15}$, $-\text{CSNHR}^{15}$, $-\text{CONHSO}_2R^{14}$, $-\text{CSNHSO}_2R^{14}$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2R^{14}$

előnyösen valamilyen nitrogéntartalmú heteroaromás csoport,
vagy R^1 jelentése a csatolt 11/2 sz. rajzra vonatkozó csoportok valamelyike

vagy R^1 az R^2 gyűrűvel együtt (a) képletű csoportot képez és

R^2 jelentése C_1-C_{10} -alkil(R^{11}) $_n$, $-O-C_1-C_{10}$ -alkil(R^{11}) $_n$, C_2-C_{10} -alkenil(R^{11}) $_n$, $O-C_3-C_{10}$ -alke-

nil(R^{11}) $_n$, C_2-C_{10} -alkinil(R^{11}) $_n$, $O-C_3-C_{10}$ -alkinil(R^{11}) $_n$, $-S-C_1-C_{10}$ -alkil(R^{11}) $_n$

$S-C_3-C_{10}$ -alkenil(R^{11}) $_n$, $S-C_3-C_{10}$ -alkinil(R^{11}) $_n$, $NH-C_1-C_{10}$ -alkil(R^{11}) $_n$,

$NH-C_3-C_{10}$ -alkenil(R^{11}) $_n$, $NH-C_3-C_{10}$ -alkinil(R^{11}) $_n$, és R^{11} adott esetben R^{12}

szubsztituenssel szubsztituált;

R^3 , R^{11} és R^{13} jelentése alkil-, cikloalkil-, aromás vagy heteroaromás csoport.

R^4 , R^5 és R^6 jelentése H, OH, szokásos alkoholvédőcsoporttal védett OH-csoport, F, Cl,

Br vagy R^2 jelentéseinek valamelyike, és R^4 , R^5 és R^6 jelentése azonos vagy eltérő;

~~R^7 1-4 szénatomos alkilcsoportot, fenil- vagy benzilcsoportot jelent;~~

R^8 és R^9 jelentése H, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkanonil- vagy fenilcsoport,

vagy R^8 és R^9 a szomszédos nitrogénatommal együtt 4-10 tagú, telített heterociklusos gyűrűt képez,

~~R^{10} jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport,~~

R^{12} jelentése aromás vagy heteroaromás csoport,

~~R^{14} jelentése H, alkilcsoport, aromás vagy heteroaromás csoport vagy (b) képletű csoport~~

R^{15} jelentése alkenoil-, alkenoil(R^{12}), alkanoil(R^{12}) vagy aromás vagy heteroaromás csoport

R^{16} jelentése alkil(R^{11}) $_n$, alkenil(R^{11}) $_n$ vagy alkinil(R^{11}) $_n$, ahol R^{11} adott esetben az R^{12}

~~szubsztituenssel lehet szubsztituált,~~

X jelentése $(CH_2)_m$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$ vagy $-CH_2-N(R^8)-CH_2$

képletű csoport

Y jelentése $-(CH_2)_m$, O, S vagy NR^8

Z jelentése $-(CH_2)_m$, O, S vagy $-S$ -alkil-, alkil-, $CH=CH-$, $CH=CF$, $CH=CCl$, $CH=CBr$,

CH_2CO- , CH_2CHF , CH_2CHCl , CH_2CHBr , CH_2CHI , cikloalkilcsoport, $-COOR^7$,

$-C\equiv C-$, $CH=C$ -alkil-, $CH=C(CN)$, $CH=C(NR^8R^9)$, $CH=C$ -alkanoil, $CH=C(R^{13})$ vagy

NR^8 képletű csoport és amennyiben Y jelentése oxigénatom, a (c) képletű csoporttal

együtt adott esetben védett aminosavmaradékot is jelenthet,

n értéke 0, 1 vagy 2 és

m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4.

Itz I ált. képletű vegyületet atherosclerosis megelőzésére alkalmaznak.

Jelenlét képlet: (1); (a); (c)

Burásné

456/95

28.10.

Képvisező:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Szubsztituált ciklohexanolészterek és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények

Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

dr. HEMMERLE Horst, Lorsch,

dr. SCHUBERT Gerrit, Kelkheim/*Frankfurt*,

dr. BELOW Peter, Frankfurt/*Main*,

dr. HERLING Andreas, Bad Camberg,

dr. BURGER Hans-Jörg, Frankfurt/*Main*, *DE*

A bejelentés napja: 1995. 02. 15.

Elsőbbsége: 1994. 02. 16. (P 44 04 848.3) Német Szövetségi Köztársaság

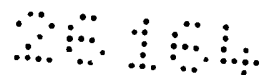
80830-1023 To

A találmány szubsztituált ciklohexanolészterekre és gyógyászati készítmények előállítására történő alkalmazásukra vonatkozik.

A Diabetes kórképét emelt vércukorszint jellemzi. Az I. típusú vagy inzulin-kötelező cukorbetegség oka a hasnyálmirigy inzulin-termelő β -sejtjeinek elhalása; a kezelés inzulin adagolásával (szubsztitúciós terápia) történik. Az inzulintól nem függő, II. típusú cukorbetegség esetén a kór oka az, hogy az inzulin kevésbé képes hatni az izom- és zsírszövetekre (inzulin-rezisztencia), miközben a máj glükóztermelése fokozott. Ezeknek az anyagcserezavaroknak az okát még nemigen derítették ki. Az általánosan elfogadott szulfonilkarbamidos terápia azon van, hogy a testben lévő inzulin felszabadulásának fokozásával az inzulin-rezisztenciát kompenzálja. Ez nem minden esetben csökkenti a vércukorszintet és a kór előrehaladását nem képes feltartani; számos II. típusú cukorbeteg végül a β -sejtek „kimerülése” miatt inzulin-kötelessé válik és késői károsodásokban, ún. kataraktokban, vesebetegségekben és angiopátiákban szenved.

Ezért kívánatos volna új terápiai elvek bevezetése a II. típusú cukorbetegség kezelésében.

Józan állapotban a glükóz koncentrációja a vérben a máj glükóz-termelésétől függ. Több munkacsoport kimutatta, hogy a II. típusú cukorbetegség esetén a vércukorszint növekedése a máj arányosan növekedett glükóz-leadásával jár együtt. A májból a vérbe leadott glükóz vagy májglikogén bontásából (glikogenolízis) vagy glükoneogenezisből származik. Mindkét útnak a végterméke a glükóz-6-foszfát. A glükóznak a májban történő felszabadítását (a glükóz-6-foszfátból) a glükóz-6-foszfátáz (EC 3.1.3.9) enzim katalizálja. A glükóz-6-foszfátáz: multienzim-komplex, amely az endoplazmás retikulumból (ER) fordul elő. Ez az enzim-komplex egy, az ER-membránban lévő glükóz-6-transzlokáz enzimből, egy az endoplazmás retikulum lumen oldalán elhelyezkedő glükóz-6-foszfátáz enzimből és egy foszfát-transzlokázból áll [áttekintést ad Ashmore J. és Weber G., „The Role of Hepatic Glucose-6-phosphatase in The Regulation of Carbohydrate Metabolism”, Vitamins and



Hormones, XVII. Köt., (Harris R.S., Marrian G.F., Thimann K. V., Edts), 92-132, (1959); Burchell A., Waddell I. D., „The molecular basis of the hepatic microsomal glucose-6-phosphatase system”, Biochim. Biophys. Acta 1092, 192-137, (1990)]. E terjedelmes irodalomból kitűnik, hogy az állatkísérletben emelt vércukorszintet kiváltó összes körülmény, például streptozotocin, alloxán, kortizon, tiroid hormonok és éheztetés esetén az említett multi-enzim-komplex aktivitása szintén fokozódik. Számos további vizsgálat arra is utal, hogy a II. típusú cukorbetegknél megfigyelt magas glükóz-termelés emelt glükóz-5-foszfátáz-aktivitással jár.

A glükóz-6-foszfátáz-rendszer fontossága a normális glükóz-homeosztázis szempontjából abból is kiviláglik, hogy az Ib. típusú glükóz-raktározási betegségben szenvedő betegek - akiknél a glükóz-6-foszfátáz-rendszerből hiányzik a transzlokáz-komponens - hipoglikémiás tüneteket mutatnak.

Ha a glükóz-6-foszfátáz-aktivitást alkalmas hatóanyagokkal (inhibitorokkal) csökkenteni lehetne, ez bizonyára a májban történő glükóz-felszabadulást is csökkentené. Az ilyen inhibitor képes volna arra, hogy a máj glükóz-termelését összhangban tartsa az effektív perifér felhasználással. A II. típusú cukorbeteg éhgyomorra mért, csökkent vérglükózértékei bizonyára a késői károsodások megelőzésének irányában is hatnak.

Az irodalom számos nem-fajlagos glükóz-6-foszfátáz-inhibítort ismertet, például phlorrhizin [Soodsma, J. F., Legler, B. és Nordlie, R.C.; J. Biol. Chem. 242, 1955-1966, (1967), 5,5'-ditio-bisz-2-nitro-benzoésav [Wallin, B.K. és Arion, W. J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 48, 694-699, (1972)], 2,2'-diizotiocianáto-sztilbén és 2-izotiocianáto-2'-acetoxi-sztilbén [Zoccoli, M.A. és Karnpowski, M.L., J. Biol. Chem. 255, 1113-1119, (1980)]. A glükóz-6-foszfátáz-rendszer első terápiásan felhasználható inhibitorjait a 93 114 260.8 és a 93 114 261.6 sz. európai szabadalmi bejelentés írja le.

Az alábbiakban közelebbről jellemzett ciklohexán-származékok: új, a kémiai és biológiai irodalomban mindetideig le nem írt vegyületek. Azt találtuk, hogy bizonyos ciklohexanol-származékok észterei, például a 4. példa szerinti vegyület, a glükóz-6-foszfátáz-rendszer igen jó inhibitorai.

A találmány tehát az (I) általános képletű ciklohexanolészterekre vonatkozik, amelyek képletében

R^1 jelentése $-\text{CONHCOR}^{15}$, $-\text{CSNHR}^{15}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{CSNHSO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$

vagy R^1 jelentése a csatolt $11/2$ sz. rajzlapon feltüntetett csoportok valamelyike

és e csoportokban $V = \text{N}$ vagy CH , $W = \text{N}$ vagy CH , $U = \text{O}$ vagy S , $E = \text{NR}^{14}$

O , S vagy NH , $G = -\text{N}=\text{}$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ vagy $-\text{C}(\text{O})-$, $M = \text{NR}^{14}$, NH , CH_2 vagy

CR^8R^9 és az aromás gyűrűk egyszeresen vagy többszörösen szubsztituáltak

lehetnek $\text{F}-$, $\text{Cl}-$, $\text{Br}-$, I -atommal, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -alkil-, C_1-C_4 -alkil-, CF_3- , NO_2

vagy CN -csoporttal, vagy

R^1 az R^2 gyűrűvel együtt (a) képletű csoportot képez és

R^2 jelentése C_1-C_{10} -alkil(R^{11}) n , $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkil(R^{11}) n , C_2-C_{10} -alkenil(R^{11}) n , $\text{O}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alke-

nil(R^{11}) n , C_2-C_{10} -alkinil(R^{11}) n , $\text{O}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkinil(R^{11}) n , $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkil(R^{11}) n

$\text{S}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkenil(R^{11}) n , $\text{S}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkinil(R^{11}) n , $\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkil(R^{11}) n ,

$\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkenil(R^{11}) n , $\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkinil(R^{11}) n , és R^{11} adott esetben R^{12}

szubsztituenssel szubsztituált;

R^3 , R^{11} és R^{13} jelentése 1-10 szénatomos alkil-, 3-8 gyűrűatomos cikloalkil-, fenil-, naftil-,

fenantril-, piridil-, tienil-, furil-, pirimidil-, indolil-, imidazolil-, kumarinil-, ftál-

imino-, kinolil-, piperazinil-, tetrazolil-, triazolil-, oxazolilcsoport vagy azok

tieno-, piridino-, pirimidino- vagy benzo-anellált származékai, ahol az aromás

vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet

$\text{F}-$, $\text{Cl}-$, $\text{Br}-$ vagy I -atommal, $\text{OH}-$, NO_2 , $\text{CN}-$, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4

szénatomos alkil-, NR^8R^9 képletű csoporttal, fenil-, benzil-, tienil-, furil-, imidazolil-, piridil-, O-fenil- vagy O-benzilcsoporttal, . azonosan vagy eltérően, És R^3 , R^{11} és R^{13} jelentése azonos vagy eltérő;

R^4 , R^5 és R^6 jelentése H, OH, szokásos alkoholvédőcsoporttal védett OH-csoport H, OH, szokásos alkoholvédőcsoporttal védett OH-csoport, F, Cl, Br vagy R^2 jelentéseinek valamelyike, és R^4 , R^5 és R^6 jelentése azonos vagy eltérő;

R^7 1-4 szénatomos alkilcsoportot, fenil- vagy benzilcsoportot jelent;

R^8 és R^9 jelentése H, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4-szénatomos alkanoil- vagy fenilcsoport, mely utóbbi adott esetben szubsztituált F-, Cl-, Br-, I-atommal, OH-, $-\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-}$ alkil-, $\text{CF}_3\text{-}$, $\text{NO}_2\text{-}$ vagy CN-csoporttal, és R^8 és R^9 jelentése lehet azonos vagy eltérő, vagy

R^8 és R^9 a szomszédos nitrogénatommal együtt 4-10 tagú, telített heterociklusos gyűrűt képez, amelyben adott esetben egy $-\text{CH}_2\text{-}$ csoport O- vagy S-atommal vagy $-\text{NR}^{10}$ csoporttal lehet helyettesítve;

R^{10} jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport,

R^{12} jelentése fenil-, naftil-,

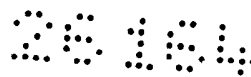
fenantril-, piridil-, tienil-, furil-, pirimidil-, indolil-, imidazolil-, kumarinil-, ftál-imino-, kinolil-, piperazinil-, tetrazolil-, triazolil-, oxazolilcsoport vagy azok tieno vagy benzo-anellált származékai, ahol az aromás

vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet

F-, Cl-, Br- vagy I-atommal, OH-, $\text{CF}_3\text{-}$, NO_2 , CN-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, NR^8R^9 képletű csoporttal, fenil-, benzil-, tienil-, furil-, imidazolil-, piridil-, O-fenil- vagy O-benzilcsoporttal, . azonosan vagy eltérően,

R^{14} jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-,

fenantril-, piridil-, tienil-, furil-, pirimidil-, indolil-, imidazolil-, kumarinil-, ftál-



imino-, kinolil-, piperazinil-, tetrazolil-, triazolil-, oxazolilcsoport vagy azok tieno- vagy benzo-anellált származékai, ahol az aromás vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet F-, Cl-, Br- vagy I-atommal, OH-, NO₂, CF₃-, CN-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, NR⁸R⁹ képletű csoporttal, fenil-, benzil-, tienil-, furil-, imidazolil-, piridil-, O-fenil- vagy O-benzilcsoporttal, . azonosan vagy eltérően, vagy

R¹⁴ jelentése (b) képletű csoport;

R¹⁵ jelentése C₃-C₁₀-alkenolil-, C₃-C₁₀-alkenolil(R¹²), C₁₋₁₀-alkanolil(R¹²), fenil-, naftil-,

fenantril-, piridil-, tienil-, furil-, pirimidil-, indolil-, imidazolil-

kumarinil-, ftál-

imino-, kinolil-, piperazinil-, tetrazolil-, triazolil-, oxazolilcsoport vagy azok

tieno- vagy benzo-anellált származékai, ahol az aromás

vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet

F-, Cl-, Br- vagy I-atommal, OH-, NO₂, CF₃-, CN-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4

szénatomos alkil-, NR⁸R⁹ képletű csoporttal, fenil-, benzil-, tienil-, furil-, imid-

azolil-, piridil-, O-fenil- vagy O-benzilcsoporttal, . azonosan vagy eltérően,

R¹⁶ jelentése C₁-C₁₀-alkil(R¹²)_n-, C₃-C₁₀-alkanil(R¹¹)_n- vagy C₃-C₁₀-alkinil(R¹¹)_n, ahol R¹¹

adott esetben R¹² szubsztituenssel szubsztituált;

X jelentése (CH₂)_m-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S-CH₂- vagy -CH₂-N(R⁸)-

-CH₂ képletű csoport,

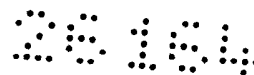
Y jelentése -(CH₂)_m, O, S vagy NR⁸

Z jelentése (CH₂)_m, S, O, -S-C₁-C₁₀-alkil-, -O-C₁-C₁₀-alkil-, CH=CH-, CH=Cf, CH=CCl,

CH=CBr, CH₂-CO, CH₂-CHF, CH₂-CHCl, CH₂-CHBr, CH₂-CHJ, 3-10

szénatomos cikloalkilén-, 3-10 szénatomos cikloalkenilén, ahol egy, két vagy

három gyűrűatom kén-, oxigén- vagy nitrogénatommal lehet helyettesítve.



továbbá-COOR⁷, C≡C, CH=C(C₁-C₄)-alkil-, CH=C(CN), CH=C(NR⁸R⁹), CH=C(C₁-C₄-alkanoil)-, CH=C(R¹³) vagy NR⁸ képletű csoport, és amennyiben Y jelentése oxigénatom, a (c) általános képletű csoport együttesen Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr aminosav-maradékot vagy azok szokásos védőcsoportot hordozó származékait is jelentheti,

n értéke 0, 1 vagy 2 és

m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4.

A karboxil-csoportot tartalmazó találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szervesetlen és szerves bázisokkal sót képezhetnek. Ezért a találmány az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható sóira is vonatkozik.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek több sztereoközpontot tartalmaznak. A találmány az összes lehetséges enantio- és diasztereomerre kiterjed, amelyeket az (I) általános képlet leír.

Amennyiben mást nem kötünk ki, a fentiekre és a továbbiakra az alábbi érvényes:

Az R¹, R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶ és Z definíciójában megadott alkil-, alkanoil- és alkoxycsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak. Az R² és R¹⁴ jelentésében szereplő alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak vagy ciklusosak, a csoport csupán egy része is képezhet gyűrűt. A -CH₂-csoportok egyike O-, S-atommal vagy SO-, SO₂- vagy NR₈ csoporttal lehet helyettesítve, R¹¹ lehet R¹² szubsztituenssel szubsztituált, és n = 2 esetén a két R¹¹ csoport azonos vagy eltérő lehet. A telítetlen csoportok egyszeresen vagy többszörösen telítetlenek.

Alkoholvédőcsoportok az alábbiak:

szubsztituált éterek, így metoximetil, metiltiometil-, terc-butiltiometil-, benziloximetil-, p-metoxibenziloximetil-, terc-butoximetil-, sziloximetil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, 1-etoxi-etil-,

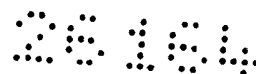
allil-, benzil-, p-metoxi-benzil-, 3,4-dimetoxi-benzil-, o-nitro-benzil-, p-nitro-benzil-, p-halogén-benzil-, 2,6-diklór-benzil-, p-ciano-benzil-, p-fenilbenzil-, 2- és 4-pikolilcsoport.

Az aminosavvédőcsoportok az alábbiak:

a) karbamátok, például metil- és etil-, 9-fluorenil-metil-, 9-(2-szulfo)fluorenil-metil-, 9-(2,7-dibróm)-fluorenil-metil-, 2,7-di-terc-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidro-tioxantil)-metil]-, 4-metoxi-fenacil-, 2,2,2-triklór-etil-, 2-trimetilszilil-etil-, 2-feniletíl-, 1-(1-adamantil)-1-metil-etil-, 1-dimetil-2-haloetil-, 1,1-dimetil-2,2-dibróm-etil-, 1,1-dimetil-2,2,2-triklór-etil-, 1-metil-1-(4-bifenil)-etil-, 1-(3,5-di-terc-butyl-fenil)-1-metiletíl-, 2-(2'- és -4'-piridil)-etil-, 2-(N,N-diciklohexil-karboxamido)-etil-, terc-butyl-, 1-adamantil-, vinil-, allil-, 1-izopropilallil-, cinnamil-, 4-nitro-cinnamil-, 8-kinolil-, N-hidroxi-piperidinil-, alkiltio-, benzil-, p-metoxi-benzil-, p-nitrobenzil-, p-bróm-benzil-, p-klór-benzil-, 2,4-diklór-benzil-, 4-metilszulfinil-benzil-, 9-antrilmetil-, difenilmetil-, terc-amil-, S-benzil-tio-karbamát, p-cianobenzil-, ciklobutyl-, ciklohexil-, ciklopentil-, ciklopropilmetil-, p-decil-benzil-, diizopropil-metil-, 2,2-dimetoxikarbonilvinil-, o-(N,N-dimetil-karboxamido)-benzil-, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetil-karboxamido)-propil-, 1,1-dimetil-propinil-, di-(2-piridil)-metil-, 2-furanil-metil-, 2-jód-etil-, izobornil-, izobutyl-, izonikotinil-, p-(p'-metoxi-fenilazo)-benzil-, 1-metil-ciklobutyl-, 1-metil-ciklohexil-, 1-metil-1-ciklopropilmetil-, 1-metil-1-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)-etil-, 1-metil-1-feniletíl-, 1-metil-1-(4-piridil)-etil-, fenil-, p-(fenilazo)-benzil-, 2,4,6-tri-terc-butylfenil-, 4-(trimetilammónium)-benzil- és 2,4,6-trimetil-benzilcsoport;

b) Karbamid-származékok, így fenotiazinil-(10)-karbonil-származékok, N'-p-toluolszulfonilaminokarbonil- és N'-fenilaminotioikarbonilcsoport;

c) amidok, így N-formil-, N-acetil-, N-klór-acetil-, N-triklóracetil-, N-trifluoracetil-, N-fenilacetil-, N-3-fenilpropionil-, N-pikolinoil-, N--3-piridil-karboxamid, N-benzoil-fenilalanil-származékok, N-benzoil- és N-p-fenil-benzoil-csoport.



Előnyben részesítjük az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében



vagy (d), (e), (f), (g), (h) vagy (i) képletű csoport, ahol E = O, S vagy NH, $R^{14} = \text{H}$,

U = O vagy S, V = N vagy CH, W = N vagy CH és az aromás gyűrűk egyszeresen

vagy többszörösen F-, Cl-, Br-, I-atommal, OH-, O-C₁-C₄-alkil-, (C₁-C₄)-alkil-, CF₃

NO₂, CN-csoporttal lehetnek szubsztituáltak, vagy

R^1 és R^2 együttesen (a) általános képletű gyűrűt alkot, ahol R^2 jelentése az alábbi:

O-C₁-C₁₀-alkil(R^{11})_n ($n = 0, 1, 2$), és az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú

vagy ciklusos, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált, és $n = 2$ esetén a két

R^{11} csoport . azonos vagy eltérő; -O-C₃-C₁₀-alkenil(R^{11})_n ($n = 0, 1, 2$) és az alkenil-

rész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen

telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

-O-C₃-C₁₀-alkinil(R^{11})_n ($n = 0, 1, 2$) és az alkinilrész egyenes vagy elágazó szénláncú

vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztitu-

enssel lehet szubsztituált;

$R^3 \dots R^{15}$ jelentése a már megadott, és X, Y, Z és R^{16} jelentése a már megadott,

X: (CH₂)_m, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$) CH=CH, C≡C, CH₂OCH₂ vagy CH₂SCH₂

Y: (CH₂)_m, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$), O, S vagy NR⁸,

Z: (CH₂)_m, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$), S, O, S-C₁-C₁₀-alkil- (egyenes vagy elágazó szénláncú),

CH=CH, CH=CF, CH=CCl, CH=CBr, CH₂-C(O)-, CH₂CHF, CH₂CHCl, CH₂CHBr

CH₂CHJ, C₃-C₁₀-cikloalkilén, C₃-C₁₀-cikloalkenilén, COOR⁷, C≡C, CH=C(C₁-C₄)-al-

kil- (egyenes vagy elágazó szénláncú) CH=C(CN), CH=C(R¹³) vagy NR⁸;

R^{16} : C₁-C₁₀-alkil(R^{11})_n, C₃-C₁₀-alkenil(R^{11})_n vagy C₃-C₁₀-alkinil(R^{11})_n, ahol $n = 0$ vagy 1 .

Az (I) általános képletben a szubsztituensek különösen előnyös jelentése az alábbi:

R¹: CONHCOR¹⁵, CSNHR¹⁵, CONHSO₂R¹⁴, CSNHSO₂R₁₄ vagy (d), (e), (f) vagy (i) kép-

letû csoport, ahol $E = O, S$ vagy NH , $R^{14} = H$,

$U = O$ vagy S , $V = N$ vagy CH , $W = N$ vagy CH és az aromás gyûrûk egyszeresen

vagy többszörösen F -, Cl -, Br -, I -atommal, OH -, $O-C_1-C_4$ -alkil-, (C_1-C_4) -alkil-, CF_3

NO_2 , CN -csoporttal lehetnek szubsztituáltak, vagy

R^1 és R^2 együttesen (a) általános képletû gyûrût alkot, ahol R^2 jelentése az alábbi:

$O-C_1-C_{10}$ -alkil(R^{11}) n ($n = 0, 1, 2$), és az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú

vagy ciklusos, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált,

$-O-C_3-C_{10}$ -alkenil(R^{11}) n ($n = 0, 1, 2$) és az alkenilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$-O-C_3-C_{10}$ -alkinil(R^{11}) n ($n = 0, 1, 2$) és az alkinilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$O-C_1-C_{10}$ -alkil(R^{11}) n ($n = 0, 1, 2$), és az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált, és $n = 2$ esetén a két R^{11} csoport . azonos vagy eltérő; $-O-C_3-C_{10}$ -alkenil(R^{11}) n ($n = 0, 1, 2$) és az alkenilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$-O-C_3-C_{10}$ -alkinil(R^{11}) n ($n = 0, 1, 2$) és az alkinilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$R^3 \dots R^{15}$ jelentése a már megadott,

$X: (CH_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$) $CH=CH$, $C \equiv C$, CH_2OCH_2 vagy CH_2SCH_2

$Y: (CH_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$), O, S vagy NR^8 ,

$Z: (CH_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$), $S, O, S-C_1-C_{10}$ -alkil- (egyenes vagy elágazó szénláncú),

CH=CH, CH=CF, CH=CCl, CH=CBr, CH₂-C(O)-, CH₂CHF, CH₂CHCl, CH₂CHBr, CH₂CHJ, C₃-C₁₀-cikloalkilén, C₃-C₁₀-cikloalkenilén, COOR⁷, C≡C, CH=C(C₁-C₄)-alkil- (egyenes vagy elágazó szénláncú) CH=C(CN), CH=C(R¹³) vagy NR⁸;

R¹⁶: C₁-C₁₀-alkil(R¹¹)_n, C₃-C₁₀-alkenil(R¹¹)_n vagy C₃-C₁₀-alkinil(R¹¹)_n, ahol n 0 vagy 1.

A szubsztituensek alábbi jelentése a legelőnyösebb:

R¹: CONHSO₂R¹⁴, (d) vagy (e) képletű csoport, ahol E = O, V = N, W = N, vagy

R¹ és R² együtt a) képletű gyűrűt képez, ahol U jelentése oxigénatom;

R²: O-C₁-C₆-alkil(R¹¹)_n (n = 1), ahol az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos, O-C₃-C₆-alkenil(R¹¹)_n (n = 1) ahol az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos,

R³, R¹¹ és R¹³ jelentése: fenil-, OH-csoporttal vagy klóratommal szubsztituált fenilcsoport, imidazolil-, benzanellált vagy piridino-anellált imidazolil-, amikor R³, R¹¹ és R¹³ jelentése azonos vagy eltérő lehet;

R⁴, R⁵ és R⁶: H vagy OH, miközben R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése azonos vagy eltérő lehet;

R⁸ és R⁹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

R¹⁴: 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil-, tiazolilcsoport vagy a felsoroltak benzoanellált származékai, és az aromás vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált lehet klóratommal, CF₃, NO₂, (C₁-C₄)-alkoxi- vagy NR⁸, R⁹ vagy

R¹⁴ jelentése (b) képletű csoport,

R¹⁶ jelentése C₁-C₄-alkil(R¹¹)_n, ahol n = 1.

A karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek szerves és szervetlen bázisokkal sókat képezhetnek. A szervetlen bázisokkal, különösen a fiziológiailag elfogadható alkálifémsókat, főleg Na- és K-sókat előnyben részesítjük.

Az (I) általános képletű vegyületek az emlősök májában működő glükóz-6-foszfát-enzim-rendszert gátolják. A vegyületek ezért gyógyászati hatóanyagokként alkalmazhatók. A

találmány tehát az (I) általános képletű vegyületeket - adott esetben fiziológiailag elfogadható sóik alakjában - tartalmazó gyógyszerkészítményekre is vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületekkel ill. sóikkal olyan betegségek kezelhetők, amelyek a glükóz-6-foszfátáz-rendszer növekedett aktivitásával áll kapcsolatban.

Az (I) általános képletű vegyületekkel ill. sóikkal olyan betegségek is kezelhetők, amelyek a máj fokozott glükóz-termelésével állnak kapcsolatban.

Végül a találmány szerinti vegyületek és sóik a II. típusú cukorbetegség (nem-inzulinfüggő, vagyis öregkori cukorbetegség) kezelésére is alkalmazhatók.

A találmány az (I) általános képletű vegyület és sóik alkalmazására is vonatkozik cukorbetegség és más, a máj megnövekedett glükóz-termelésén vagy a glükóz-6-foszfátáz-rendszer emelt aktivitásán alapuló betegség kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

A találmány szerinti vegyületeknek a glükóz-6-foszfátáz-rendszerre kifejtett hatását májmikrozómákkal végzett enzimtesztet vizsgáltuk.

A glükóz-6-foszfátáz-tartalmazó mikrozóma-frakció előállítására hím-nemű Wistar patkányok friss májszervét használtuk fel és az irodalomban leírt módon feldolgoztuk [Canfield, W. K. és Arion, W. J., J. Biol. Chem. **263**, 7458-7460, (1988)]. A mikrozóma-frakció -70 °C-on szignifikáns aktivitás-vesztés nélkül legalább 2 hónapon keresztül tárolható.

A glükóz-6-foszfátáz-aktivitást az irodalomban megadottak szerint (Arion, W. J., Methods Enzymol. **174**, Academic Press 1989, 58-67. old.) határoztuk meg úgy, hogy a glükóz-6-foszfátból felszabadult foszfát mennyiségét mértük. A tesztanyag (0,1 ml) glükóz-6-foszfátot tartalmazott 1 mmol/l mennyiségben, a vizsgálni kívánt anyagot, 0,1 mg mikrozóma-frakciót és HEPES-puffert, azaz 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etánszulfonsavat (pH 7,0) 100 mmol/l mennyiségben. A reakciót az enzim adagolásával beindítottuk és szobahőmérsékleten 20 percen át folytattuk, utána a reakciót 0,2 ml foszfát-reagenssel meg-

szakítjuk. A minát 37 °C-on 30 percen át inkubáljuk, és a két színezék fényabszorbeálását (A) 570 nm-en mértük. A vizsgált anyag gátló hatása hatóanyagot nem tartalmazó kontroll-mintával történő összehasonlításból adódott:

$$\text{Százalékos gátlás} = \frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{vizsgált anyag}} \times 100}{A_{\text{kontrol}}}$$

Szükség esetén a vizsgált anyag gátló hatását a koncentrációjának függvényében is értékeltük, és ebből számítottuk az enzimaktivitás 50 %-os gátlásához szükséges koncentrációt, az IC₅₀-értéket. Az alábbi táblázatban néhány találmány szerinti vegyületre megadjuk az IC₅₀-értékeket.

Vegyület	IC ₅₀ [μm]
4	0,02
9	0,3
19	0,8

A találmány gyógyszerkészítményekre is vonatkozik, amelyek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket és/vagy fiziológiailag elfogadható sóikat tartalmazzák.

A gyógyszerkészítményeket önmagukban ismert eljárásokkal állítjuk elő. A gyógyszerkészítmény vagy a vegyület (hatóanyag) maga, vagy a hatóanyag megfelelő gyógyászati segédanyagokkal kombinálva, formája előnyösen tablettá, drazsé, kapszula, végvélkup, emulzió, szuszpenzió, granulátum, por, oldat, vagy késleltetett hatóanyagleadású készítmény, és a hatóanyag-tartalom előnyösen 0,1-95 tömeg% közötti.

A kívánt gyógyszerkészítmény elkészítéséhez szükséges segédanyagokat szakember a szaktudása alapján könnyen meghatározza. Oldószeres, gélképzők, kupalapmassza,

zabletta.segédanyagok és egyéb hordozóanyag mellett például antioxidánsok, diszpergálószeres, emulgeátorok, habzásgátlók, ízesítők, tartósítóanyagok, az oldódást elősegítő anyagok vagy színezékek kerülhetnek felhasználásra.

A hatóanyagok helyileg, orálisan, parenterálisan vagy intravénásan alkalmazhatjuk; az előnyös adagolási mód a kezelni kívánt kórtól függ. Az orális adagolást előnyben részesítjük.

Orális alkalmazás esetén a hatóanyagot az alkalmas adalékanyagokkal, így hordozó-, stabilizáló vagy közömbös hígító anyagokkal összekeverjük és szokásos módon gyógyszerkészítménnyé alakítjuk, mint amilyen például a tableta, draszté, kapszula, vizes, alkoholos vagy olajos szuszpenziók vagy vizes, alkoholos vagy olajos oldatok. Közömbös hordozóként például gumi arabikum, magnézium-oxid, magnézium-karbonát, kálium-foszfát, tejcukor, glükóz vagy keményítő, előnyösen kukoricakeményítő kerül felhasználásra. A kiszerelés mind száraz, mind nedves granulálással történhet. Olajos hordozóanyag vagy oldószer lehetnek növényi és állati eredetű olajok, például napraforgóolaj vagy csukamájolaj.

Szubkután vagy intravénás alkalmazás céljából az aktív vegyületeket vagy fiziológiailag elfogadható sóikat, kívánt esetben az ilyen célra szokásosan használt anyagokkal, így oldódást közvetítővel, emulgeátorral vagy egyéb segédanyaggal oldatba, szuszpenzióba vagy emulzióba vesszük. Az oldószeres lehetnek például: víz, fiziológiás NaCl-oldat vagy alkoholok, például etanol, propanol, glicerin, de cukroldatok, így glükóz- vagy mannit-oldatok, valamint a felsoroltak elegyei is. Helyi alkalmazásra alkalmas gyógyszerformák például a szemcseppek, amelyek a hatóanyagot vizes vagy olajos oldatban tartalmazzák. Az orrban alkalmazhatók például aeroszol- vagy spray-készítmények, valamint durva szemcsésű púdere, amelyek az orrlyukokon keresztüli gyors inhalálással applikálhatók, és főleg orrcseppek, amelyek a hatóanyagot vizes vagy olajos oldatban tartalmazzák.

Az (I) általános képletű hatóanyagok dózisa és az alkalmazás gyakorisága az adott vegyület hatásereőségétől és a hatás tartósságától függ, továbbá a kezelni kívánt betegség fajtájától és súlyosságától és a beteg emlős nemétől, korától, testtömegétől és egyedi érzékenységtől. Általánosan az ajánlott napi dózis mintegy 75 kg testtömegű emlős - elsősorban ember - esetén mintegy 1-500 mg, előnyösen mintegy 10-250 mg, és ezt a mennyiséget szükség esetén több részdózissra oszthatjuk; a napi dózis adott esetben a megadottnál kisebb vagy nagyobb is lehet.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását a példákban bemutatjuk. Szobahőmérséklet 20-25 °C-t jelent.

1. példa

(lásd a mellékelt rajzon az 1. példa szerinti reakcióvázlatot is)

A 2. sz. vegyület előállítása az 1. számúból

3,7 g (0,054 mol) 1. sz. karbonsav (előállítását lásd 93 114 261.6 sz. európai szabadalmi bejelentés, A) eljárás, 68B. építőelem) 36 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten argon légkör alatt 1,81 g (0,011 mol) N,N'-karbonil-di-(1,2,4-triazol)-t adunk, és az elegyet 1,5 órán át 50-60 °C-on tartjuk. Lehűlés után a 2. sz. vegyület 0,15 mólos oldatát feldolgozás nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

A 3. sz. vegyület előállítása a 2. számúból

0,057 g (0,006 mol) metánszulfonamid 3 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten 0,02 g (0,0066 mol) nátrium-hidridet (80 %-os, olajban) adunk. A szuszpenziót 50-60 °C-on 45 percen át keverjük, utána azonos hőmérsékleten 3,1 ml (0,00047 mol) 0,15 mólos triazolid-oldatot (2. sz. vegyület) csepegtetünk a szuszpenzióhoz. A reakcióelegyet 60 °C-on 1 órán át keverjük, utána telített ammónium-klorid-oldatra öntjük, aminek során a 3. sz. termék amorf szilárd anyagként kiválik. A csapadékot

leszivatjuk, desztillált vízzel mossuk, majd 40 °C-on, 1,3 Pa nyomáson kalcium-klorid felett 3 órán át szárítjuk. 0,248 g 3. sz. vegyületet kapunk.

A 4. sz. vegyület előállítása a 3. számúból

0,24 g (0,000316 mol) 3. sz. ciklohexilidénketál 10 ml dioxánnal készített oldatához szobahőmérsékleten, erélyes keverés közben 1,6 ml (0,0032 mol) 2N sósavat adunk. A tiszta oldatot 50-60 °C-on 2 órán át keverjük, utána 10-20 °C-ra hűtjük, 1 N nátrium-hidroxid-oldattal pH 3-ra állítjuk, 20 ml desztillált vízzel hígítjuk és vákuumban addig bepároljuk, hogy dioxán már nem desztilláljon le. Vízzel elkeverve lassan csapadék kristályosodik ki, amelyet leszivatunk és vízzel mosunk. A csapadékot 40 °C-on nagyvákuumban szárítjuk, és 0,18 g 4. sz. vegyületet kapunk szilárd szintelen anyag alakjában.

A fentiek szerint eljárva az alábbi (I) általános képletű vegyületeket szintetizáltuk:

(I.1) képletű, MS (FAB): $m/z = 680 (M + H^+)$

(I.2) képletű, MS (FAB): $m/z = 843 (M + H^+)$

(I.3) képletű, MS (FAB): $m/z = 855 (M + H^+)$

(I.4) képletű, MS (FAB): $m/z = 835 (M + H^+)$

(I.5) képletű, MS (FAB): $m/z = 807 (M + H^+)$

(I.6) képletű, MS (FAB): $m/z = 792 (M + H^+)$

(I.7) képletű, MS (FAB): $m/z = 787 (M + H^+)$

(I.8) képletű, MS (FAB): $m/z = 630 (M + H^+)$

(I.9) képletű, MS (FAB): $m/z = 668 (M + H^+)$

2. példa

(lásd a 2. példa reakcióvázlatát is)

A 14. vegyület előállítása a 13. számúból:

5,0 g (0,012 mol) 13. sz. lakton (előállítását vö.: 93 114 261.6 sz. európai szabadalmi bejelentés, A) eljárás reakcióvázlata, 68B. építőelem 80 ml vízmentes toluollal készített ol-

datához $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on argon légkör alatt 10 ml (0,012 mol) 1,2 mólos hexános diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet 1 órán át $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tartjuk, utána telített ammónium-klorid-oldattal hidrolizáljuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szerves fázist vákuumban betöményítjük és az így kapott 14. sz. laktolt további feldolgozás nélkül továbbreagáltatjuk.

A 15. sz. vegyület előállítása a 14. számúból

4,6 g (0,011 mol) 14. sz. laktol és 0,761 g (0,011 mol) hidroxilamin-hidroklorid 50 ml metanollal készített oldatához 750 mg (0,014 mol) kálium-hidroxidot adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, utána 300 ml metil-terc-butilétert adagolunk, az elegyet vízzel, majd telített NaCl-oldattal mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kovasavgélen, etil-acetát és n-heptán 1:2 arányú elegyével kromatográfiásan tisztítjuk. 3,6 g 15. sz. oximot kapunk szintelen olaj alakjában.

A 16. sz. vegyület előállítása a 15. számúból

20,0 g (0,045 mol) 15. sz. oxim 200 ml vízmentes diklór-metánnal készített elegyéhez 23,0 g (0,14 mol) N.N'-karbonil-diimidazolt adunk. Erős gázfejlődés következik be. Az elegyet szobahőmérsékleten 14 órán át állni hagyjuk, utána 100 ml metanollal hígítjuk és visszafolyató hűtő alatt további 4 órán át forraljuk. Feldolgozás céljára az oldatot rotációs bepárlón szárazra pároljuk, a maradékot metil-terc-butil-éterben felvesszük. A szerves fázist víz és 0,1 M kálium-hidrogén-szulfát-oldat elegyével mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kovasavgélen (35.70 μm szemcseméretű, futtatóelegy: etil-acetát és n-heptán 1:5 arányú elegye, a vége felé kevesebb n-heptánnal: 1:3) kromatográfiásan tisztítjuk. 12,9 g 16. sz. nitrilt kapunk szintelen olaj alakjában.

A 17. sz. vegyület előállítása a 16. számúból

12,9 g (0,0286 mol) 16. sz. nitril 250 ml vízmentes toluollal készített oldatát 110 °C-ra melegítjük. Három napon át 24 órás időközönként 5,89 g-5,89 g (0,0289 mol) trimetil-ón-azidot adagolunk. Utána a reakcióoldatot vákuumban betöményítjük, és a maradékhoz erélyes keverés közben 50 ml 10 N nátrium-hidroxid-oldatot és 20 ml tetrahidrofuránt adunk. A 17. sz. vegyület Na-sóját leszivatjuk, desztillált vízben szuszpendáljuk és 2M ecetsavval savanyítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. 7,7 g 17. sz. tetrazolt kapunk.

A (B) kiindulási anyag előállítása az (A) jelű vegyületből

274 g (0,001 mol) (A) jelű karbonsavat (előállítását lást 93 114 261.6 sz, európai szabadalmi bejelentés, I. eljárás) szobahőmérsékleten, argon légkör alatt 20 ml vízmentes dimetil-formamidban oldunk, és az oldathoz 180,4 mg (0,0011 mol) N,N'-karbonil-di-(1,2,4-triazol)-t adunk. A reakcióoldatot 60 °C-on 1 órán át keverjük. A kapott oldatot feldolgozás nélkül a következő lépésben továbbreagáltatjuk.

A 18. sz. vegyület előállítása a 17. számúból

3,0 g (0,00652 mol) 17. sz. vegyület 30 ml vízmentes dimetil-formamiddal argon légkör alatt készített oldatához szobahőmérsékleten 0,70 g (0,023 mol) nátrium-hidridet (80 %-os olajos diszperzió) adunk. Egy óra elteltével 157 ml (0,0078 mol) 0,5 mólos dimetil-formamidos (B)-oldatot adagolunk, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldatot telített ammónium-klorid-oldatra öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk (kovasavgél 35-70 μ m, futtatóelegy: etil-acetát/n-heptán/metanol/jégecet 30:10:2:1). A 18. sz. észtert amorfszilárd anyagként kapjuk.

A 19. sz. vegyület előállítása a 18. számúból



3,8 g (0,0053 mol) 18. sz. ciklohexilidén-vegyület 150 ml dioxánnal készített elegyéhez keverés közben 10 ml (0,02 mol) 2N sósavat adunk. Az oldatot 2 órán át 60 °C-on tartjuk, utána pH-értékét 18 ml 1N nátrium-hidroxid-oldattal 3-ra állítjuk és az oldószert rotációs bepárlón eltávolítjuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük és a kivált csapadékot leszűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük és a maradékot kovasavgélen (szemcseméret 35-70 μm , futtatóelegy: etil-acetát/metanol/víz/jégecet 4:1:1:0,5) kromatográfiásan tisztítjuk. 2,5 g 19. sz. vegyületet kapunk szintelen amorf szilárd anyag alakjában.

A fentiek szerint az alábbi (I) általános képletű vegyületeket szintetizáljuk:

(I.10) képletű, MS (FAB): $m/z = 627 (M + H^+)$

(I.11) képletű, MS (FAB): $m/z = 515 (M + H^+)$.

3. példa

(lásd 3. példa reakcióvázlata)

A 22. sz. vegyület előállítása a 21. számúból

2,26 g (0,01 mol) 21. sz. keton [az irodalomból ismert; J. C. Barrier és mksai. *Helv. Chim. Acta* **66**, 296 (1983)] és 4,29 g (0,025 mol) 3-fenilpropilamin-hidroklorid argon légkör alatt 5 ml metanol és 3 ml desztillált víz elegyével készített oldatát 0 °C-ra hűtjük és 1,63 g (0,025 mol) kálium-cianid 4 ml deszt. vízzel készített oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 0 °C-on 4 órán át, szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd keverés közben jég és víz keverékére öntjük, etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat deszt. vízzel háromszor, telített NaCl-oldattal egyszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. 5,0 g nyers 22. sz. terméket kapunk, amelyet feldolgozás nélkül továbbreagáltatunk.

A 23. sz. vegyület előállítása a 22. számúból

3,7 g (0,01 mol) 22. sz. ciano-vegyület 8 ml jégegettel készített oldatához szobahőmérsékleten és keverés közben 1,62 g (0,02 mol) kálium-cianát 4 ml deszt. vízzel készített

oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 75 percen át keverjük, utána jég és víz elegyére öntjük, etil-acetáttal kétszer extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat desztilláljuk, majd telített NaCl-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott olajos maradékot 4 ml dioxánban oldjuk és az oldathoz keverés közben 10 ml 2N sósavat adunk. A reakcióelegyet 55 °C-on 1 órán át keverjük, majd jég és víz elegyére öntjük és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat háromszor vízzel, egyszer telített NaCl-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Az olajos maradékot kovasavgélen (szemcseméret 35-70 µm, futtatóelegy: etil-acetát/n-heptán/metanol/jégecet 20:10:2:1) kromatográfiásan tisztítjuk. 0,36 g 23. sz. terméket kapunk.

A 24. sz. vegyület előállítása a 23. számúból

0,36 g (0,00106 mol) 23. sz. vegyület 1,09 ml (0,0106 mol) dimetoxi-propán és 20 ml vízmentes diklór-metán elegyével készített oldatához 26 mg (10 mol-%) piridin-p-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet 45 percen át 40 °C-on tartjuk, utána telített nátrium-hidrogén-szulfát-oldatra öntjük, etil-acetáttal extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk. A maradékot kovasavgélen (szemcseméret 35-70 µm, futtatóelegy: etil-acetát/n-heptán 2:1) tisztítjuk. 0,24 g 24. sz. vegyületet kapunk szintelen szilárd anyag alakjában.

A 25. vegyület előállítása a 24. számúból

230 mg (0,0006 mol) 24. sz. hidroxivagyület 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal argon légkör alatt készített oldatához szobahőmérsékleten 55 mg (0,00184 mol) nátrium-hidridet (80 %-os olajos diszperzió) adunk. Az elegyet 30 percen át szobahőmérsékleten tartjuk, utána 22 ml 0,5 mólos dimetil-formamid (B)-oldatot adagolunk. További 30 percen azonos hőmérsékleten tiszta oldatot kapunk. Az oldathoz telített ammónium-klorid-



oldatot adunk, mire a 25. sz. termék amorf szilárd anyagként kiválik. A terméket leszivatjuk és vákuumban szárítjuk. 310 mg 25. sz. vegyületet kapunk.

A 26. sz. vegyület előállítása a 25. számúból

290 mg (0,00047 mol) 25. sz. vegyület 30 ml dioxánnal készített oldatához szobahőmérsékleten, erélyes keverés közben 4 ml (0,008 mol) 2N sósavat adunk. Az elegyet 50 °C-on 2 órán át keverjük, utána 10-20 °C-ra hűtjük, pH értékét 1N nátrium-hidroxid-oldattal 3-ra állítjuk. Az oldatot vákuumban betöményítjük, az olajos maradékot izopropanolban felvesszük, a sócsapadékot kiszűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot metil-terc-butil-éterrel összekeverjük és az amorf csapadékot leszivatjuk. Szárítás után 140 mg 26. sz. terméket [(I) általános képletű végterméket] kapunk:

(I.12) képletű, MS (FAB): $m/z = 581 (M + H^+)$

4. példa

(lásd 4. példa reakcióvázlata)

A 28. vegyület előállítása a 27. számúból

26,4 g (14,5 ml, 0,161 mol) 2-bróm-tiazol 500 ml vízmentes dietil-éterrel argon légkör alatt készített oldatához -78 °C-on 107,5 ml n-butillítium-oldatot (1,5 mólos, hexánban) csepegtetünk. A reakcióelegyet -78 °C-on 30 percen át keverjük, utána 25,0 g (0,081 mol) 27. sz. keton (92 114 260.8 sz. európai szabadalmi bejelentés 4. reakcióvázlatában a 23B. vegyület) 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük hozzá. Az oldat hőmérsékletét 30 perc alatt -30 °C-ra emelkedni hagyjuk, utána a reakcióelegyet ammónium-klorid-oldatra öntjük, etil-acetáttal extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szerves fázist vákuumban betöményítjük, és a maradékot kovasavgélen (futtatóelegy: etil-acetát/heptán 1:2, szemcsemérete 35-70 μm) kromatográfiásan tisztítjuk. 23.3 g (77 %) 28. sz. vegyületet kapunk viszkozus olaj alakjában.

A 30. sz. vegyület előállítása a 28. számúból

15,0 g (0,038 mol) 28. sz. alkohol 250 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához 0-10 °C-on 1,5 g (0,05 mol) nátrium-hidridet adunk. Az elegyet 10 °C-on 1,5 órán át keverjük, utána 0 °C-ra hűtjük és cseppenként 13,2 g (0,057 mol) 29. sz. cisz-3-(4-klór-fenil)-propenil-bromid 30 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adagoljuk. Az elegy hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 2 órán át keverjük, utána telített ammónium-klorid-oldatra öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kovasavgélen (futtatóelegy: etil-acetát/heptán 1:2, szemcseméret 35-70 μm) kromatográfiásan tisztítjuk. 19,0 g 30. sz. tiazolt kapunk viszkózus olaj alakjában.

A 31. sz. vegyület előállítása a 30. számúból:

56,6 ml 1,1 mólos, toluolos dietil-cink-oldatot 0 °C-on argon légkör alatt 250 ml vízmentes diklór-etánba csepegtetünk, utána 0 °C-on 9,0 ml (0,125 mol) klór-jód-metánt adagolunk. A reakcióelegyet a megadott hőmérsékleten 30 percen át keverjük, utána 17,0 g (0,031 mol) 30. sz. olefin 30 ml vízmentes diklór-etánnal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A hőmérsékletet lassan szobahőmérsékletre hagyjuk emelkedni. Két óra elteltével a reakcióelegyet telített ammónium-klorid-oldatra öntjük, etil-acetáttal extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot metil-terc-butil-éterrel elkeverjük. A csapadékot kiszűrjük (mellékreakcióként a tiazolgyűrű nitrogénje metileződött) és a szűrletet újból betöményítjük. 4,2 g (24 %) 31. sz. vegyületet kapunk viszkózus olaj alakjában.

A 32. sz. vegyület előállítása a 31. számúból

4,2 g (0,0008 mol) 31. sz. vegyület 100 ml metanol és 150 ml diklór-metán elegyével készített oldatához szobahőmérsékleten 0,7 g (0,003 mol) piridínium-p-toluolszulfonátot

adunk. A tiszta oldatot szobahőmérsékleten 14 órán át állni hagyjuk, és 20 ml 1N nátrium-hidrogén-karbonát-oldat adagolása után addig betöményítjük az elegyet, míg már csak a vizes fázis marad meg. Ezt etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kovasavgélen (futtatóelegy: etil-acetát/heptán 1:1, szemcseméret 35-70 μm) kromatográfiásan tisztítjuk. 1,82 g (51 %) 32. sz. vegyületet kapunk szintelen olaj alakjában.

A 33. sz. vegyület előállítása a 32. számúból

A 2. példában leírtak szerint, ahogy a 19. sz. vegyületet a 17. számúból kaptuk, ugyanígy a 32. sz. vegyületből két lépésben kapjuk a 33. sz. vegyületet, amely (I) általános képletű végtermék, amorf szilárd anyag.

MS (FAB): $m/z = 542$ ($M + H^+$)

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű ciklohexanol-észterek, amelyek képletében

R^1 jelentése $-\text{CONHCOR}^{15}$, $-\text{CSNHR}^{15}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{CSNHSO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$

vagy R^1 jelentése a csatolt sz. rajzlapon feltüntetett csoportok valamelyike

és e csoportokban $V = \text{N}$ vagy CH , $W = \text{N}$ vagy CH , $U = \text{O}$ vagy S , $E = \text{NR}^{14}$

O , S vagy NH , $G = -\text{N}=\text{}$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ vagy $-\text{C}(\text{O})-$, $M = \text{NR}^{14}$, NH , CH_2 vagy

CR^8R^9 és az aromás gyűrűk egyszeresen vagy többszörösen szubsztituáltak

lehetnek $\text{F}-$, $\text{Cl}-$, $\text{Br}-$, I -atommal, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -alkil-, C_1-C_4 -alkil-, CF_3- , NO_2

vagy CN -csoporttal, vagy

R^1 az R^2 gyűrűvel együtt (a) képletű csoportot képez és

R^2 jelentése C_1-C_{10} -alkil(R^{11}) n , $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkil(R^{11}) n , C_2-C_{10} -alkenil(R^{11}) n , $\text{O}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alke-

nil(R^{11}) n , C_2-C_{10} -alkinil(R^{11}) n , $\text{O}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkinil(R^{11}) n , $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkil(R^{11}) n

$\text{S}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkenil(R^{11}) n , $\text{S}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkinil(R^{11}) n , $\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -alkil(R^{11}) n ,

$\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkenil(R^{11}) n , $\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{10}$ -alkinil(R^{11}) n , és R^{11} adott esetben R^{12}

szubsztituenssel szubsztituált;

R^3 , R^{11} és R^{13} jelentése 1-10 szénatomos alkil-, 3-8 gyűrűatomos cikloalkil-, fenil-, naftil-,

fenantril-, piridil-, tienil-, furil-, pirimidil-, indolil-, imidazolil-, kumarinil-, ftál-

imino-, kinolil-, piperazinil-, tetrazolil-, triazolil-, oxazolilcsoport vagy azok

tieno-, piridino-, pirimidino- vagy benzo-anellált származékai, ahol az aromás

vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet

$\text{F}-$, $\text{Cl}-$, $\text{Br}-$ vagy I -atommal, $\text{OH}-$, NO_2 , $\text{CN}-$, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4

szénatomos alkil-, NR^8R^9 képletű csoporttal, fenil-, benzil-, tienil-, furil-, imid-

azolil-, piridil-, O -fenil- vagy O -benzilcsoporttal, . azonosan vagy eltérően, És

R^3 , R^{11} és R^{13} jelentése azonos vagy eltérő;

R^4 , R^5 és R^6 jelentése H , OH , szokásos alkoholvédőcsoporttal védett OH -csoport H , OH ,

szokásos alkoholvédőcsoporttal védett OH-csoport, F, Cl, Br vagy R^2 jelentései-
nek valamelyike, és R^4 , R^5 és R^6 jelentése azonos vagy eltérő;

R^7 1-4 szénatomos alkilcsoportot, fenil- vagy benzilcsoportot jelent;

R^8 és R^9 jelentése H, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4-szénatomos alkanoil- vagy fenilcsoport,
mely utóbbi adott esetben szubsztituált F-, Cl-, Br-, I-atommal, OH-, -OC₁-C₄-
alkil-, CF₃-, NO₂- vagy CN-csoporttal, és R^8 és R^9 jelentése lehet azonos vagy
eltérő, vagy

R^8 és R^9 a szomszédos nitrogénatommal együtt 4-10 tagú, telített heterociklusos gyűrűt
képez, amelyben adott esetben egy -CH₂-csoport O- vagy S-atommal vagy
-NR¹⁰ csoporttal lehet helyettesítve;

R^{10} jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport,

R^{12} jelentése fenil-, naftil-,

fenantril-, piridil-, tienil-, furil-, pirimidil-, indolil-, imidazolil-, kumarinil-, ftál-
imino-, kinolil-, piperazinil-, tetrazolil-, triazolil-, oxazolilcsoport vagy azok
tieno vagy benzo-anellált származékai, ahol az aromás
vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet
F-, Cl-, Br- vagy I-atommal, OH-, CF₃-, NO₂, CN-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4
szénatomos alkil-, NR⁸R⁹ képletű csoporttal, fenil-, benzil-, tienil-, furil-, imid-
azolil-, piridil-, O-fenil- vagy O-benzilcsoporttal, . azonosan vagy eltérően,

R^{14} jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-,

fenantril-, piridil-, tienil-, furil-, pirimidil-, indolil-, imidazolil-, kumarinil-, ftál-
imino-, kinolil-, piperazinil-, tetrazolil-, triazolil-, oxazolilcsoport vagy azok
tieno- vagy benzo-anellált származékai, ahol az aromás
vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet
F-, Cl-, Br- vagy I-atommal, OH-, NO₂, CF₃-, CN-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4

szénatomos alkil-, NR^8R^9 képletű csoporttal, fenil-, benzil-, tienil-, furil-, imidazolil-, piridil-, O-fenil- vagy O-benzilcsoporttal, . azonosan vagy eltérően, vagy

R^{14} jelentése (b) képletű csoport;

R^{15} jelentése $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -alkenil-, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -alkenil(R^{12}), C_{1-10} -alkanoil(R^{12}), fenil-, naftil-,
 fenantril-, piridil-, tienil-, furil-, pirimidil-, indolil-, imidazolil-,
 kumarinil-, ftál-

imino-, kinolil-, piperazinil-, tetrazolil-, triazolil-, oxazolilcsoport vagy azok
 tieno- vagy benzo-anellált származékai, ahol az aromás
 vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált lehet
 F-, Cl-, Br- vagy I-atommal, OH-, NO_2 , CF_3 -, CN-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4
 szénatomos alkil-, NR^8R^9 képletű csoporttal, fenil-, benzil-, tienil-, furil-, imidazolil-,
 piridil-, O-fenil- vagy O-benzilcsoporttal, . azonosan vagy eltérően,

R^{16} jelentése $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alkil(R^{12}) $_n$ -, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -alkanil(R^{11}) $_n$ - vagy $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -alkinil(R^{11}) $_n$, ahol R^{11}
 adott esetben R^{12} szubsztituenssel szubsztituált;

X jelentése $(\text{CH}_2)_m$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2-$ vagy $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^8)-$
 $-\text{CH}_2$ képletű csoport,

Y jelentése $-(\text{CH}_2)_m$, O, S vagy NR^8

Z jelentése $(\text{CH}_2)_m$, S, O, $-\text{S-C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil-}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil-}$, $\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}=\text{Cf}$, $\text{CH}=\text{CCl}$,
 $\text{CH}=\text{CBr}$, $\text{CH}_2\text{-CO}$, $\text{CH}_2\text{-CHF}$, $\text{CH}_2\text{-CHCl}$, $\text{CH}_2\text{-CHBr}$, $\text{CH}_2\text{-CHI}$, 3-10
 szénatomos cikloalkilén-, 3-10 szénatomos cikloalkenilén, ahol egy, két vagy
 három gyűrűatom kén-, oxigén- vagy nitrogénatommal lehet helyettesítve.
 továbbá -COOR^7 , $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkil-}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})$, $\text{CH}=\text{C}(\text{NR}^8\text{R}^9)$,
 $\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkanoil-})$, $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{13})$ vagy NR^8 képletű csoport, és amennyi-
 ben Y jelentése oxigénatom, a (c) általános képletű csoport együttesen Ala, Arg,
 Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr

aminosav-maradékot vagy azok szokásos védőcsoportot hordozó származékait is jelentheti,

n értéke 0, 1 vagy 2 és

m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és e vegyületek fiziológiailag elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ciklohexanol-észterek és fiziológiailag elfogadható sóik, amelyek képletében

$R^1 = \text{CONHCOR}^{15}, \text{CSNHR}^{15}, \text{CONHSO}_2R^{14}, \text{CSNHSO}_2R^{14}$ vagy $\text{CH}_2\text{NHSO}_2R^{14}$

vagy (d), (e), (f), (g), (h) vagy (i) képletű csoport, ahol $E = \text{O}, \text{S}$ vagy NH , $R^{14} = \text{H}$,

$U = \text{O}$ vagy S , $V = \text{N}$ vagy CH , $W = \text{N}$ vagy CH és az aromás gyűrűk egyszeresen

vagy többszörösen F- , Cl- , Br- , I- atommal, OH- , $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-alkil-}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkil-}$, CF_3

NO_2 , CN -csoporttal lehetnek szubsztituáltak, vagy

R^1 és R^2 együttesen (a) általános képletű gyűrűt alkot, ahol R^2 jelentése az alábbi:

$\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil}(R^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$), és az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú

vagy ciklusos, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált, és $n = 2$ esetén a két

R^{11} csoport: azonos vagy eltérő; $\text{-O-C}_3\text{-C}_{10}\text{-alkenil}(R^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$) és az alkenil-

rész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen

telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$\text{-O-C}_3\text{-C}_{10}\text{-alkinil}(R^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$) és az alkinilrész egyenes vagy elágazó szénláncú

vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztitu-

enssel lehet szubsztituált;

$R^3 \dots R^{15}$ jelentése a már megadott, és X , Y , Z és R^{16} jelentése a már megadott,

$X: (\text{CH}_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$) $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, CH_2OCH_2 vagy CH_2SCH_2

$Y: (\text{CH}_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$), O , S vagy NR^8 ,

$Z: (\text{CH}_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$), S , O , $\text{S-C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil-}$ (egyenes vagy elágazó szénláncú),

$\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{CF}$, $\text{CH}=\text{CCl}$, $\text{CH}=\text{CBr}$, $\text{CH}_2\text{-C(O)-}$, CH_2CHF , CH_2CHCl , CH_2CHBr

CH_2CH , $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cikloalkilén, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cikloalkenilén, COOR^7 , $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkil-}$ (egyenes vagy elágazó szénláncú) $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})$, $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{13})$ vagy NR^8 ;

R^{16} : $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil}(\text{R}^{11})_n$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-alkenil}(\text{R}^{11})_n$ vagy $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-alkinil}(\text{R}^{11})_n$, ahol n 0 vagy 1.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ciklohexanol-észterek és fiziológiailag elfogadható sóik, amelyek képletében

R1 : CONHCOR^{15} , CSNHR^{15} , $\text{CONHSO}_2\text{R}^{14}$, $\text{CSNHSO}_2\text{R}_{14}$ vagy (d), (e), (f) vagy (i) képletű csoport, ahol $\text{E} = \text{O}$, S vagy NH , $\text{R}^{14} = \text{H}$,

$\text{U} = \text{O}$ vagy S , $\text{V} = \text{N}$ vagy CH , $\text{W} = \text{N}$ vagy CH és az aromás gyűrűk egyszeresen vagy többszörösen F- , Cl- , Br- , I- atommal, OH- , $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-alkil-}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkil-}$, CF_3 , NO_2 , CN -csoporttal lehetnek szubsztituáltak, vagy

R^1 és R^2 együttesen (a) általános képletű gyűrűt alkot, ahol R^2 jelentése az alábbi:

$\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil}(\text{R}^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$), és az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú

vagy ciklusos, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált,

$-\text{O-C}_3\text{-C}_{10}\text{-alkenil}(\text{R}^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$) és az alkenilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$-\text{O-C}_3\text{-C}_{10}\text{-alkinil}(\text{R}^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$) és az alkinilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$\text{O-C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkil}(\text{R}^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$), és az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált, és $n = 2$ esetén a két R^{11} csoport azonos vagy eltérő; $-\text{O-C}_3\text{-C}_{10}\text{-alkenil}(\text{R}^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$) és az alkenilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$-\text{O-C}_3\text{-C}_{10}\text{-alkinil}(\text{R}^{11})_n$ ($n = 0, 1, 2$) és az alkinilrész egyenes vagy elágazó szénláncú

vagy ciklusos és egyszeresen vagy többszörösen telítetlen, és R^{11} az R^{12} szubsztituenssel lehet szubsztituált;

$R^3 \dots R^{15}$ jelentése a már megadott,

X: $(CH_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$) $CH=CH$, $C \equiv C$, CH_2OCH_2 vagy CH_2SCH_2

Y: $(CH_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$), O, S vagy NR^8 ,

Z: $(CH_2)_m$, ($m = 0, 1, 2, 3, 4$), S, O, S- C_1 - C_{10} -alkil- (egyenes vagy elágazó szénláncú),

$CH=CH$, $CH=CF$, $CH=CCl$, $CH=CBr$, $CH_2-C(O)-$, CH_2CHF , CH_2CHCl , CH_2CHBr

CH_2CHJ , C_3 - C_{10} -cikloalkilén, C_3 - C_{10} -cikloalkenilén, $COOR^7$, $C \equiv C$, $CH=C(C_1-C_4)$ -al-

kil- (egyenes vagy elágazó szénláncú) $CH=C(CN)$, $CH=C(R^{13})$ vagy NR^8 ;

R^{16} : C_1 - C_{10} -alkil(R^{11}) n , C_3 - C_{10} -alkenil(R^{11}) n vagy C_3 - C_{10} -alkinil(R^{11}) n , ahol n 0 vagy 1.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ciklohexanol-észterek és fiziológiailag elfogadható sóik, amelyek képletében

R^1 : $CONHSO_2R^{14}$, (d) vagy (e) képletű csoport, ahol $E = O$, $V = N$, $W = N$, vagy

R^1 és R^2 együtt a) képletű gyűrűt képez, ahol U jelentése oxigénatom;

R^2 : O- C_1 - C_6 -alkil(R^{11}) n ($n = 1$), ahol az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy

ciklusos, O- C_3 - C_6 -alkenil(R^{11}) n ($n = 1$) ahol az alkilrész egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos,

R^3 , R^{11} és R^{13} jelentése: fenil-, OH-csoporttal vagy klóratommal szubsztituált fenilcsoport,

imidazolil-, benzanellált vagy piridino-anellált imidazolil-, amikor R^3 , R^{11} és R^{13} jelentése azonos vagy eltérő lehet;

R^4 , R^5 és R^6 : H vagy OH, miközben R^4 , R^5 és R^6 jelentése azonos vagy eltérő lehet;

R^8 és R^9 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

R^{14} : 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil-, tiazolilcsoport vagy a felsoroltak benzo-

anellált származékai, és az aromás vagy heteroaromás gyűrű egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált lehet klóratommal, CF_3 , NO_2 , (C_1-C_4) -alkoxi- vagy NR^8 , R^9 vagy

R^{14} jelentése (b) képletű csoport,

R^{16} jelentése C_1 - C_4 -alkil(R^{11}) $_n$, ahol $n = 1$.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása a cukorbetegség és egyéb, a máj fokozott glükóz-termelésével vagy a glükóz-6-foszfátáz-rendszer megnövekedett aktivitásával összefüggő betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

6. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyületet vagy fiziológiailag elfogadható sóit tartalmazza.

7. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy 2. igénypont szerinti vegyületet vagy fiziológiailag elfogadható sóit tartalmazza.

8. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy 3. igénypont szerinti vegyületet vagy fiziológiailag elfogadható sóit tartalmazza.

9. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy 4. igénypont szerinti vegyületet vagy fiziológiailag elfogadható sóit tartalmazza.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
9.

Topor Gáborné

Szabadalmi ügyvivő

Buzásné

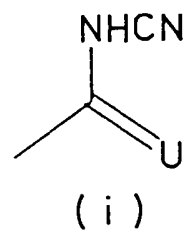
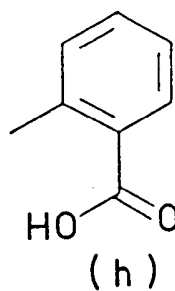
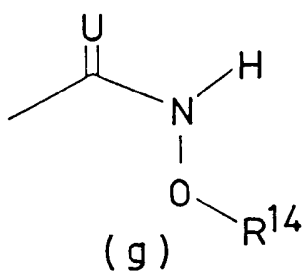
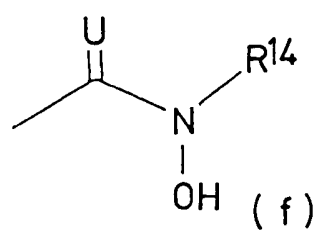
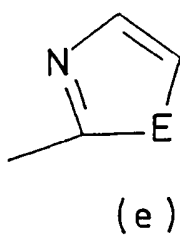
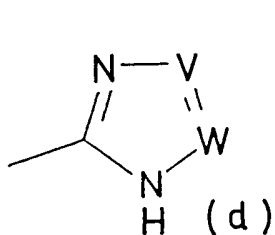
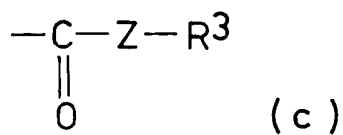
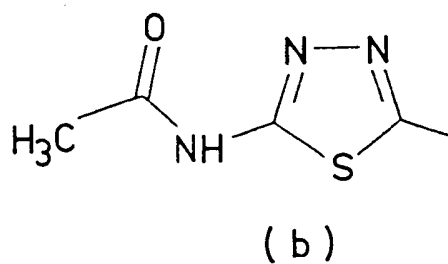
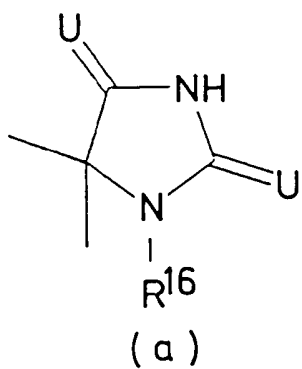
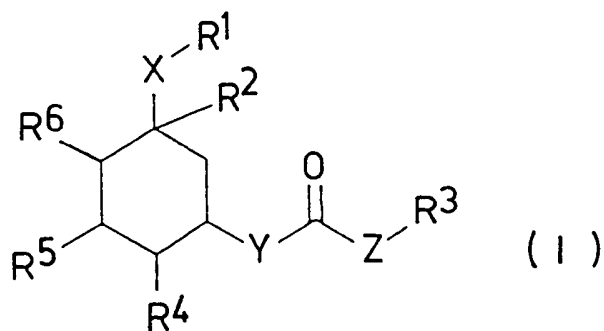
+ Magtoldal

456/95

26.1.44

NYOMDAPÉLDÁNY MÁSOLATA

11/1

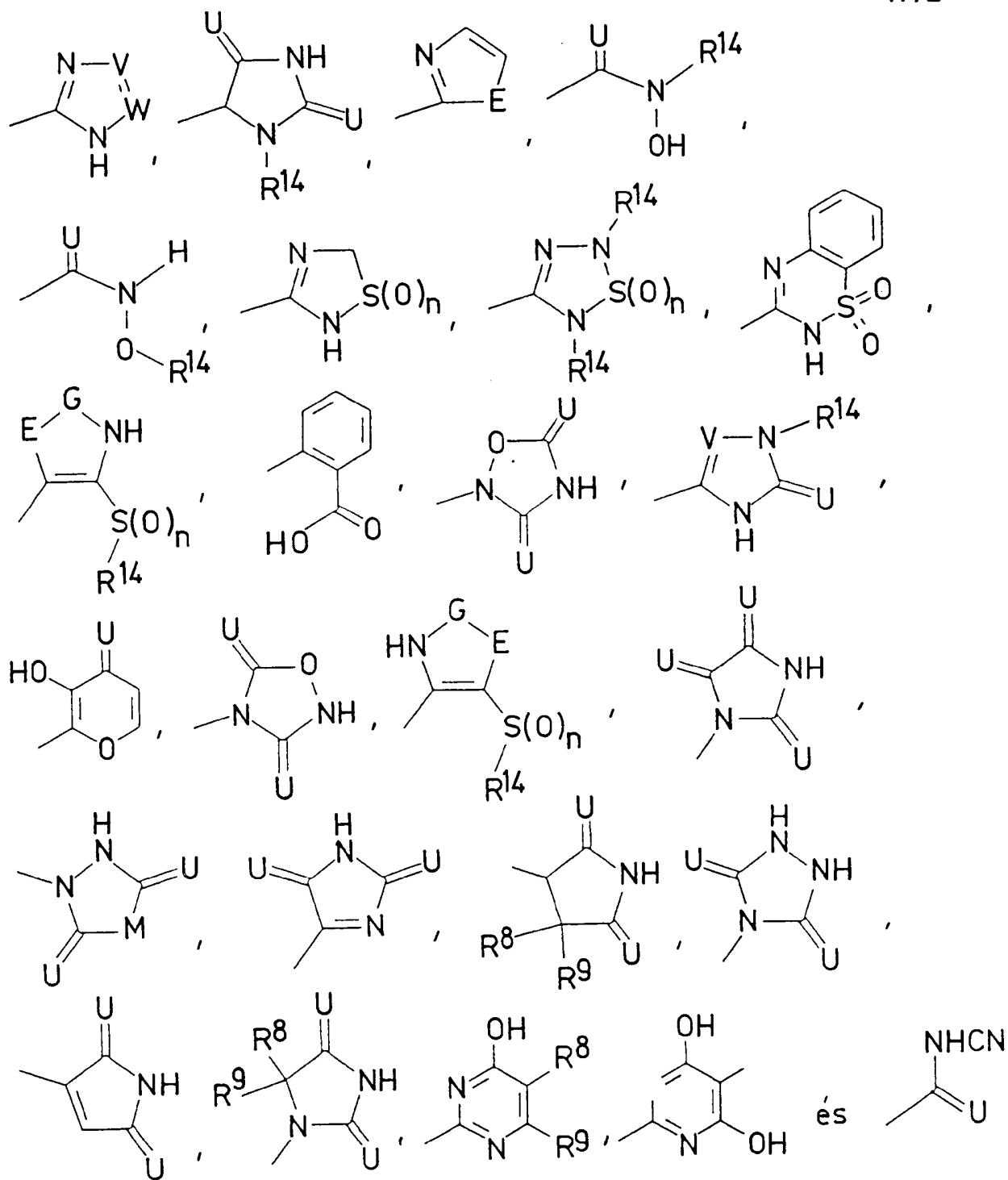


456/95

2014

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

11/2



[Handwritten signature]
 Dr. habil. Dr. habil.
 Szabó Zoltán és Varga György Kft.

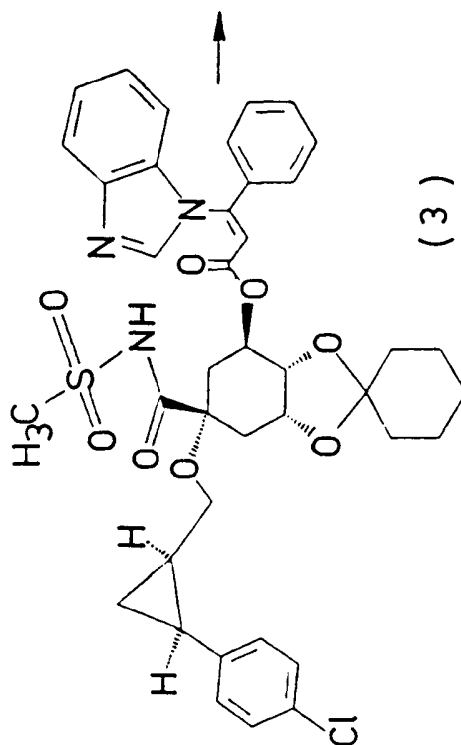
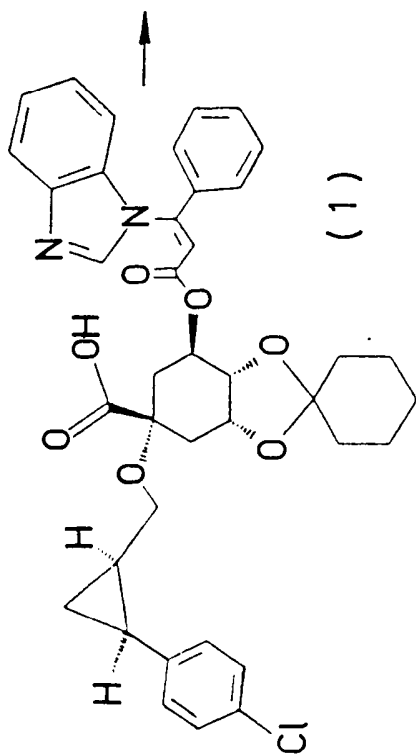
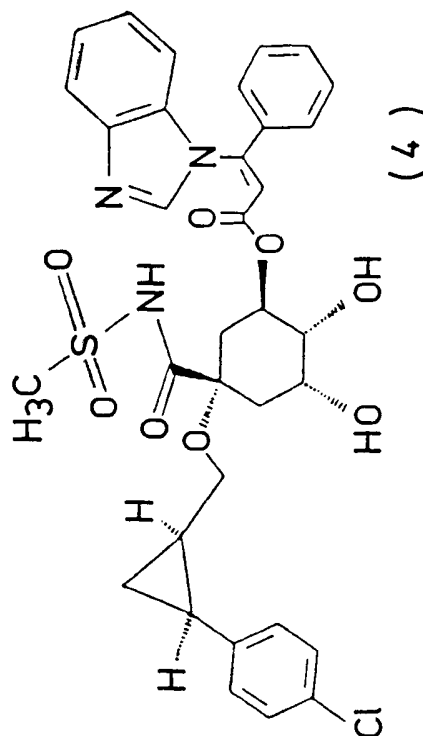
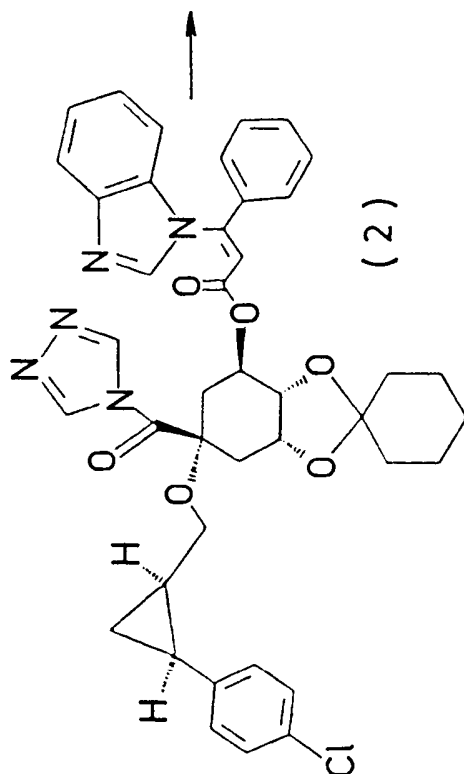
456/95

XX 104

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

11/3

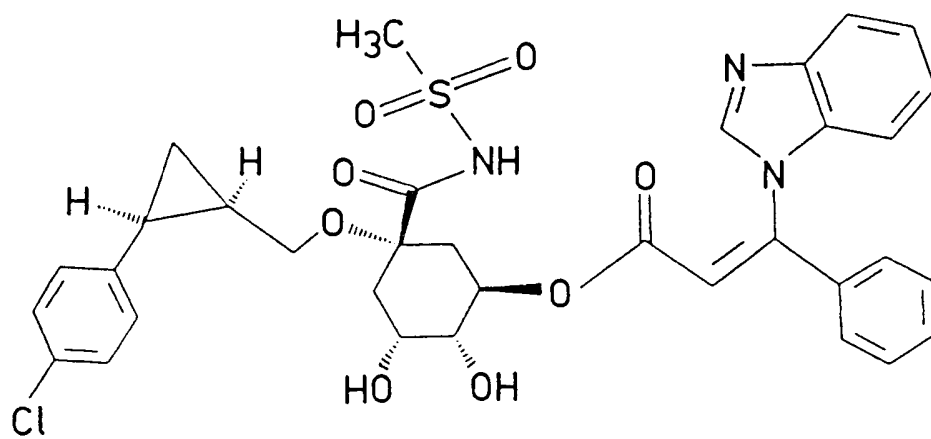
1. példa reakcióvázlata



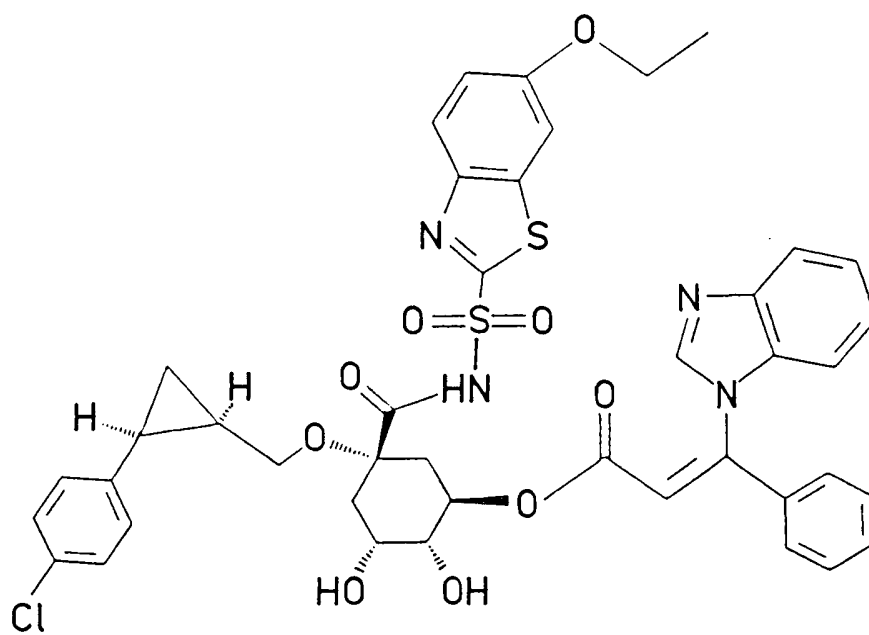
Doporu
 DANUBIA
 Szépirodalmi és Művészeti Kiadó Kft.
 8.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

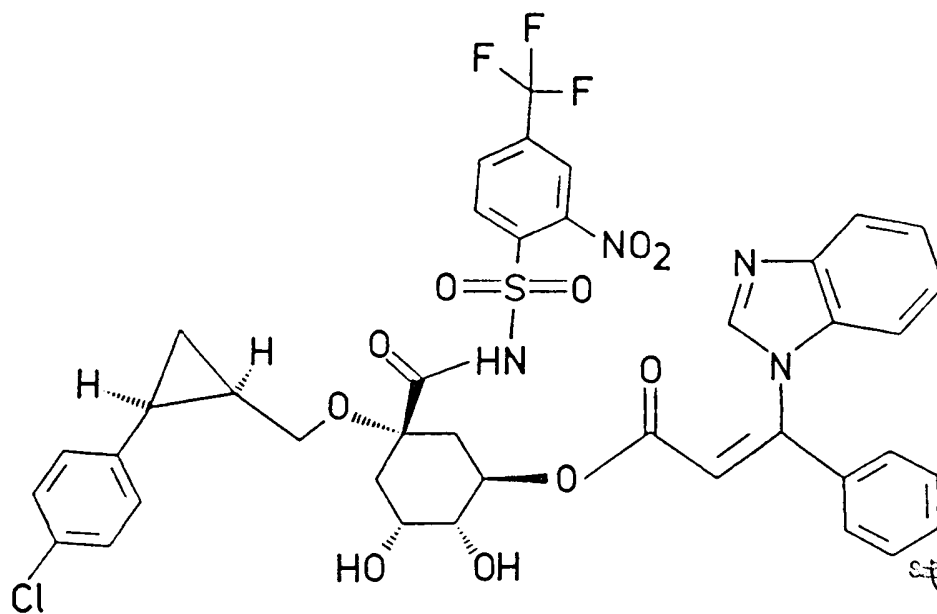
11/4



(I.1)



(I.2)



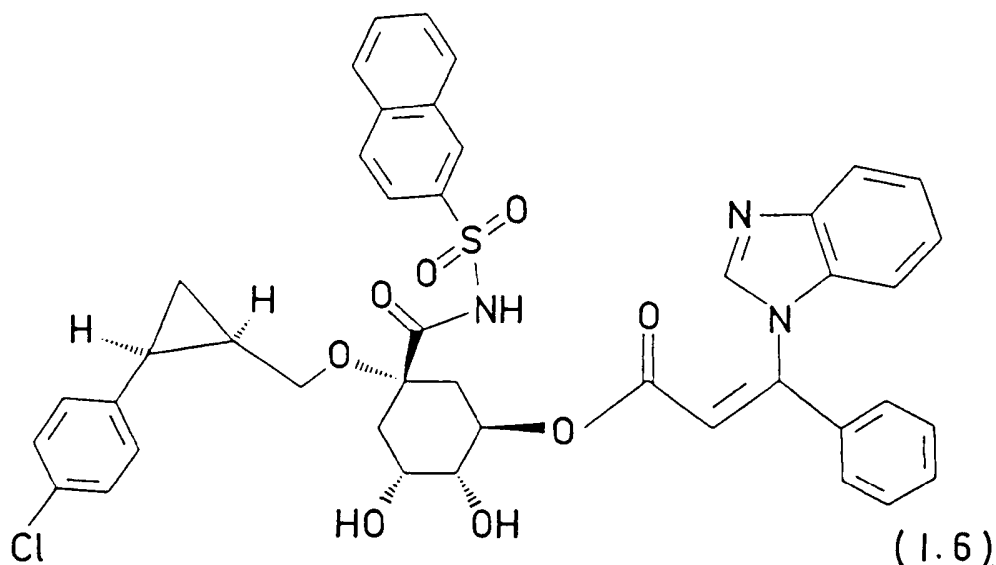
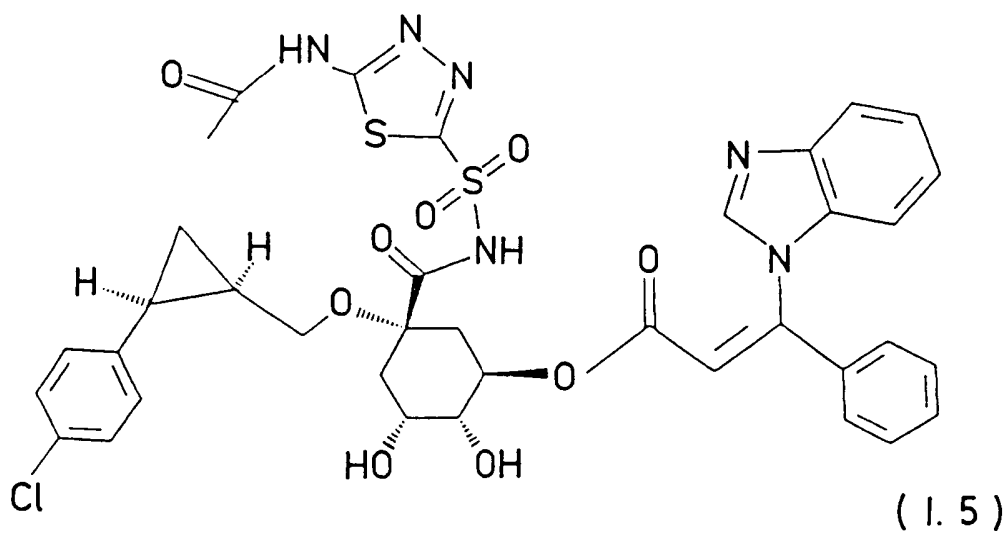
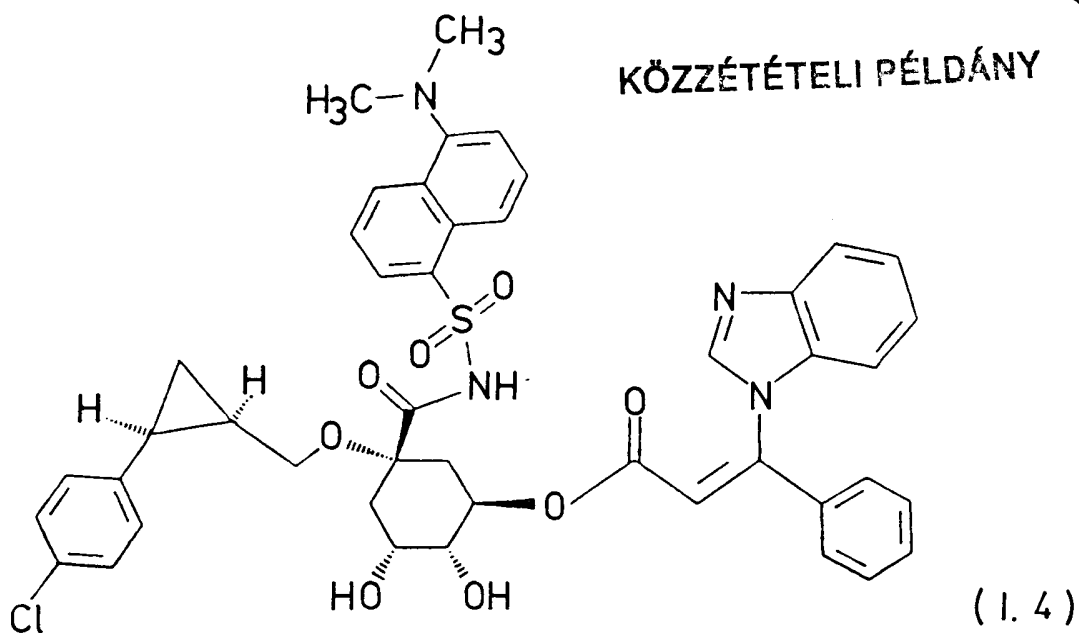
(I.3)

456/95

10.10.44

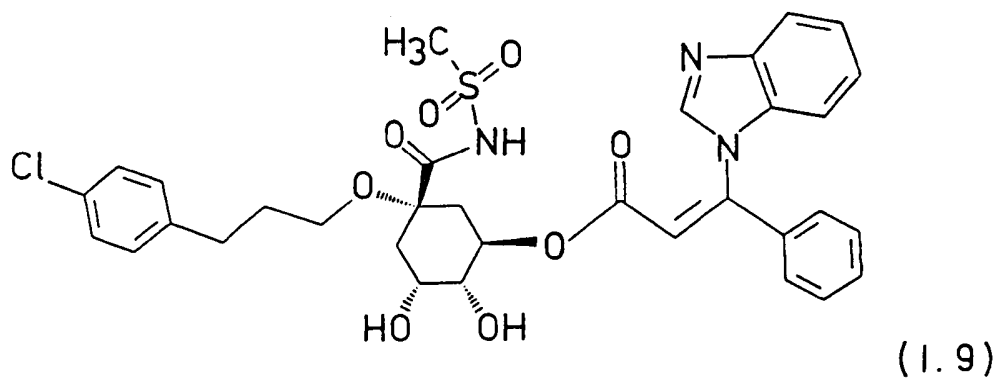
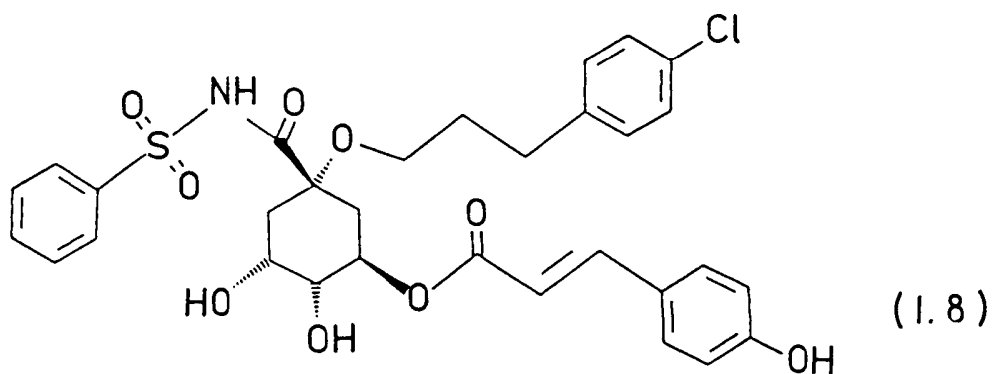
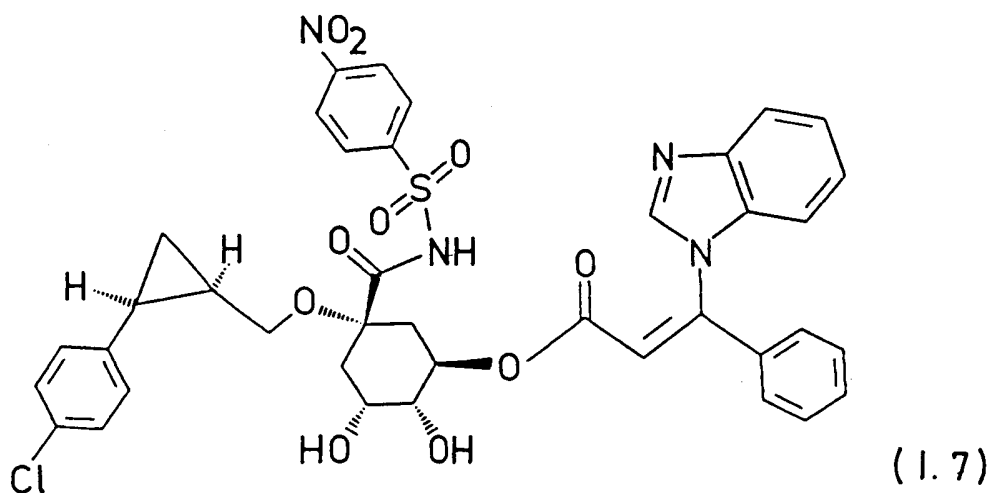
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

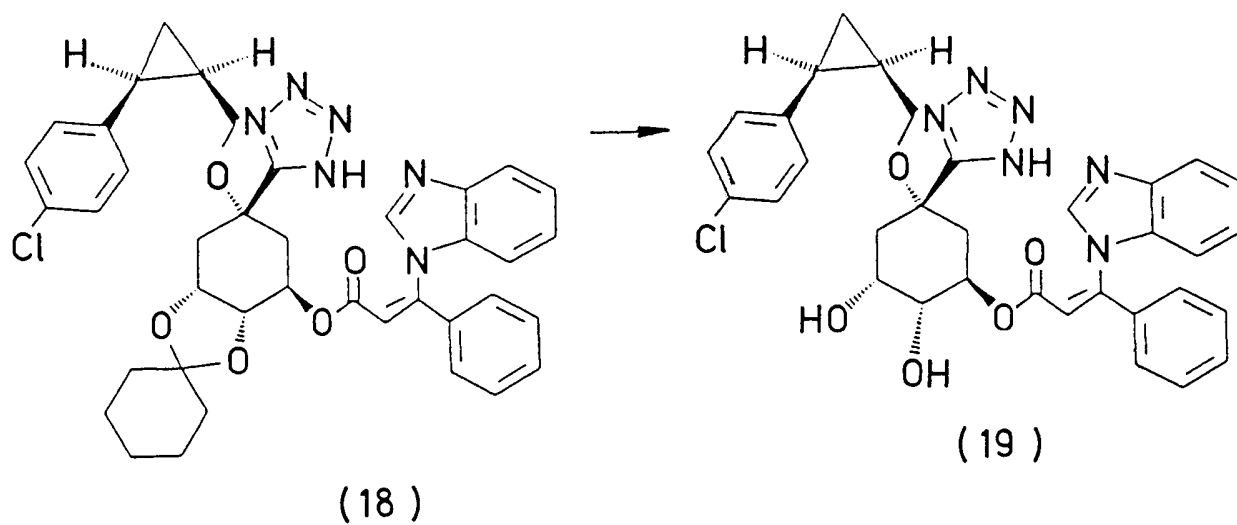
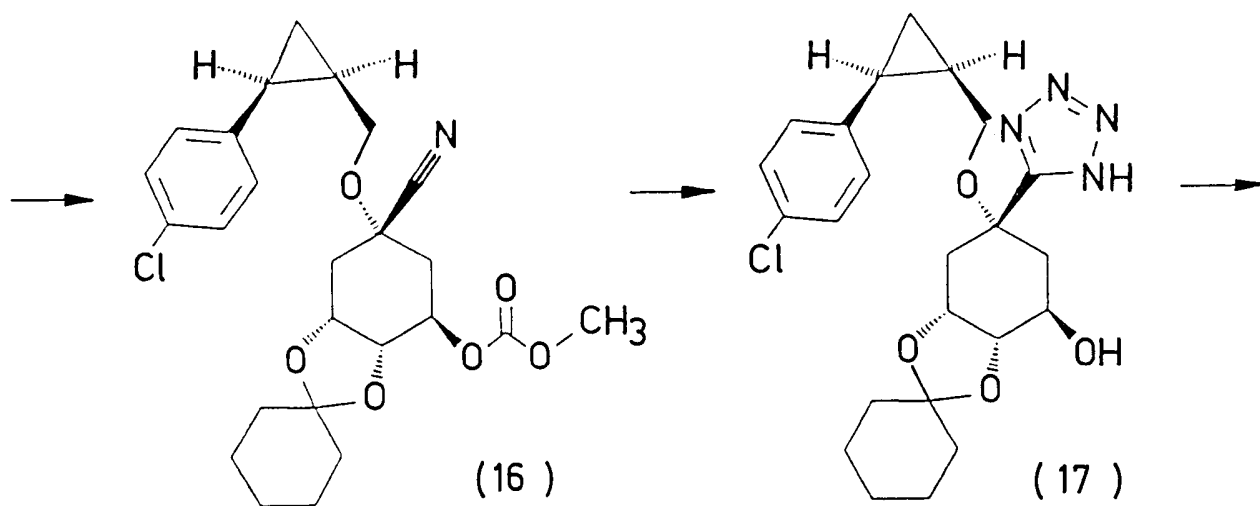
11/5



8-3-70 Top one

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY





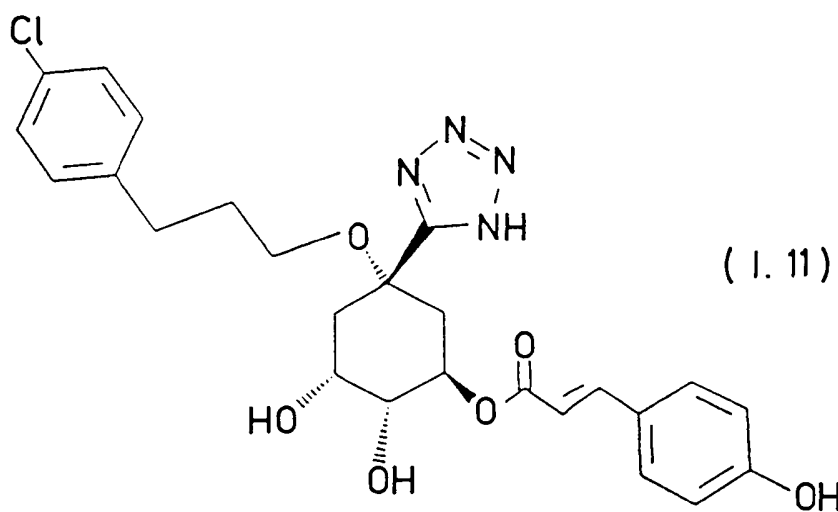
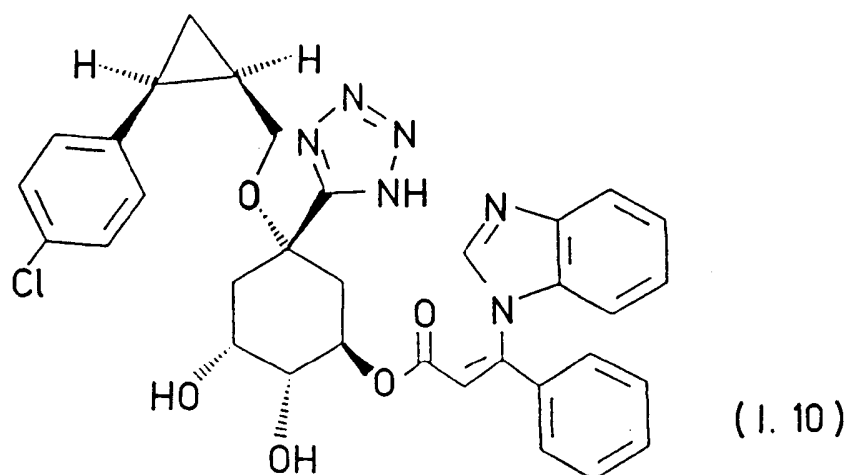
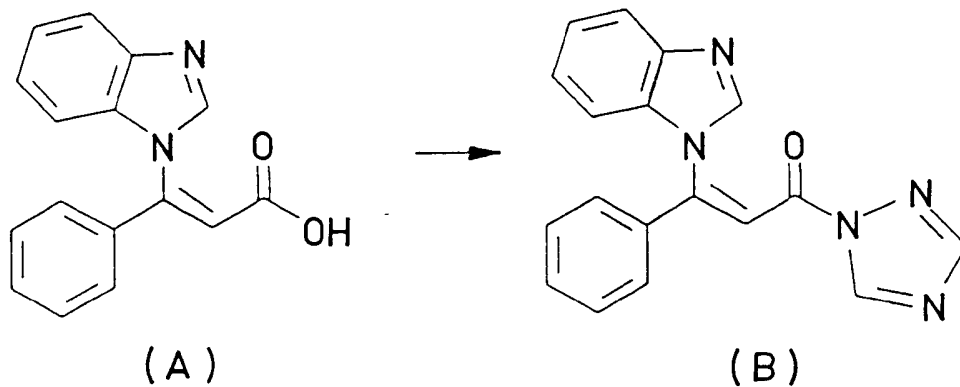
[Signature]

456/95

20104

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

11/8



[Handwritten signature]
 9. 2010

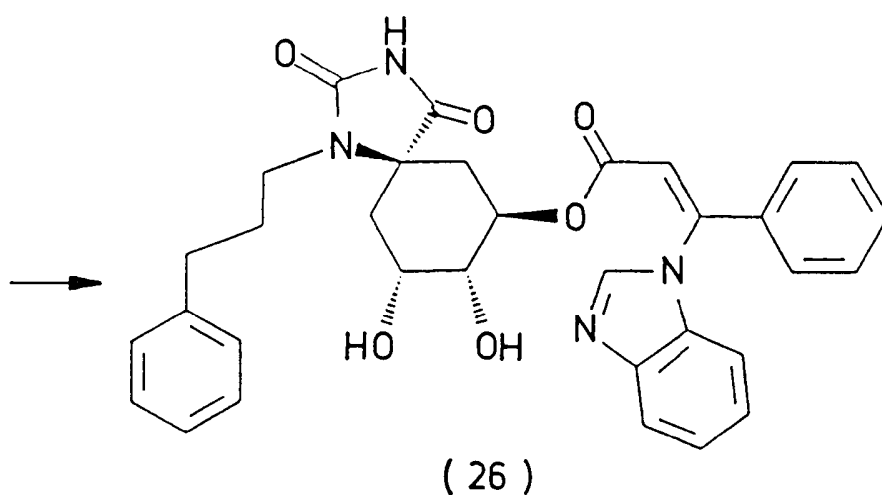
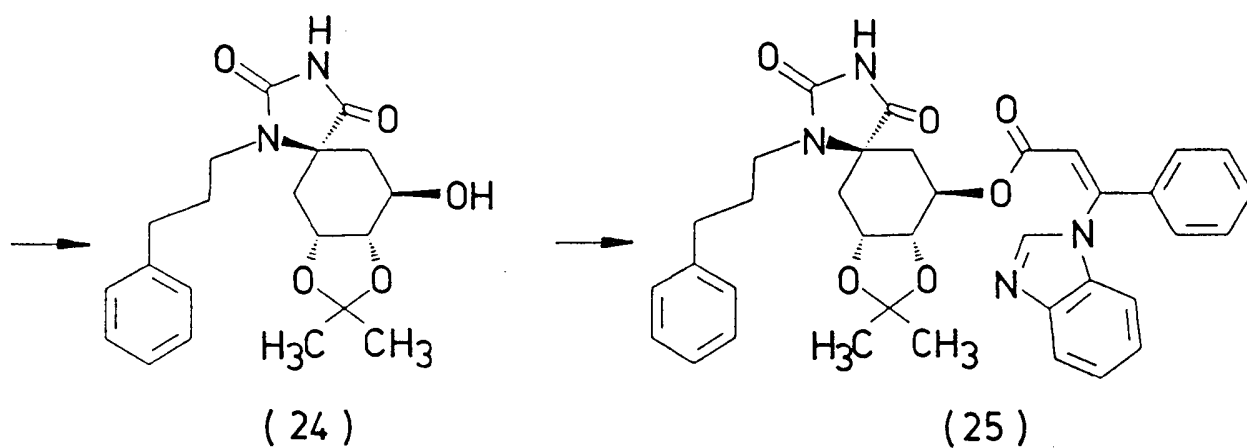
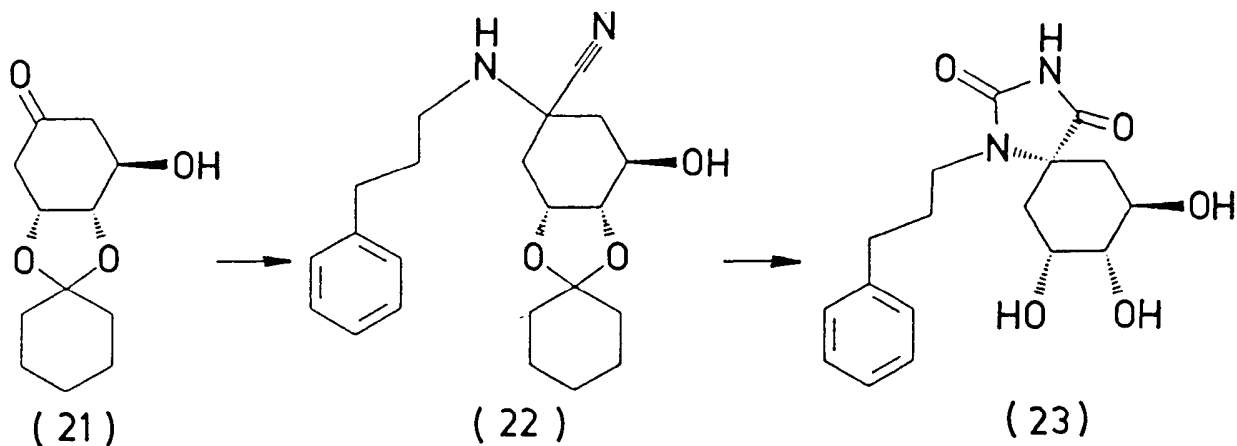
456/95

2016

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3. példa reakcióvázlata

11/9



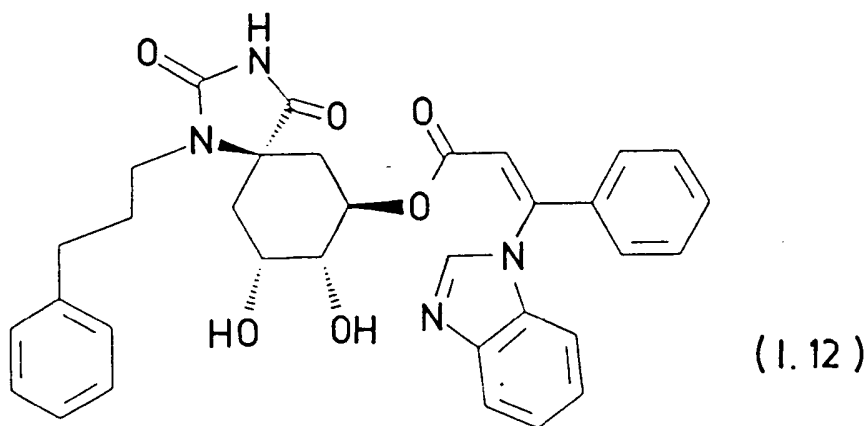
Dr. habil. Dr. habil.

456/95

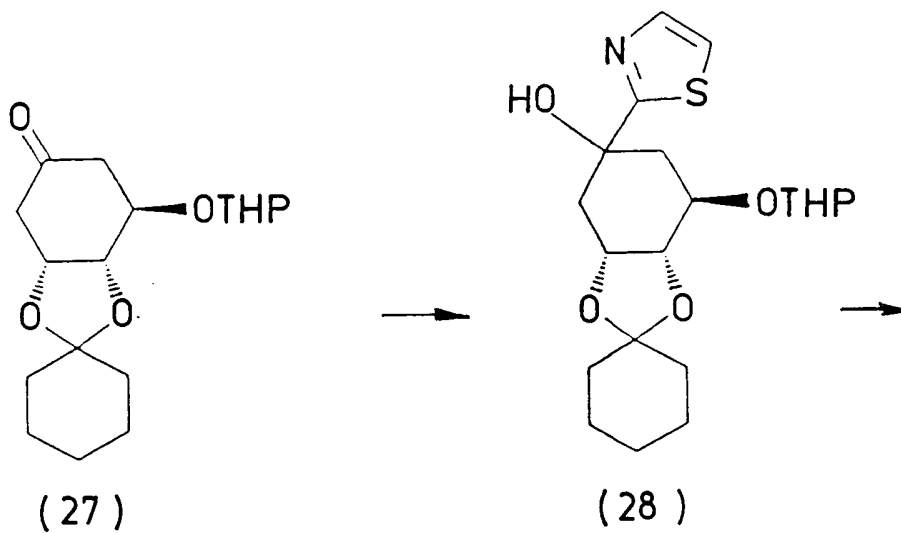
2014

11/10

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



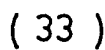
4. példa reakcióvázlata



Handwritten signature
 Dr. Péter
 Csabai
 9.

[illegible]

11 / 11



[Handwritten signature]