

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 2462**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.01.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.01.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0000996**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**  
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/FR01/00241**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/055122**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> :

**C 07 D 251/10**

**C 07 D 251/52**

**C 07 D 251/72**

**A 61 K 31/53**

**A 61 P 3/10**

(71) Přihlašovatel:

**LIPHA, Lyon, FR;**

(72) Původce:

Moinet Gérard, Orsay, FR;

Cravo Daniel, Sartrouville, FR;

Doare Liliane, Viry Chatillon, FR;

Kergoat Micheline, Bures-sur-Yvette, FR;

Mesangeau Didier, Combs la Ville, FR;

(74) Zástupce:

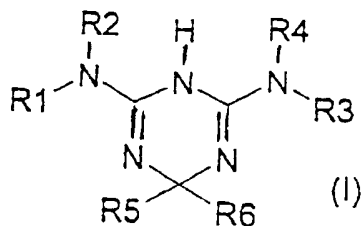
**Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Aninované deriváty dihydro-1,3,5,-triazinu a  
jejich terapeutické použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R1, R2, R3, R4, R5 a R6 jsou specificky definovány. Tyto sloučeniny jsou použitelné pro léčení patologií souvisejících se syndromem rezistence na inzulín.



**Aminované deriváty dihydro-1,3,5-triazinu a jejich terapeutické použití**

**Oblast techniky**

Předložený vynález se týká aminovaných derivátů dihydro-1,3,5-triazinu, použitelných pro léčení patologií souvisejících se syndromem rezistence na inzulin.

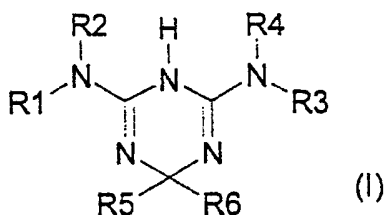
**Dosavadní stav techniky**

Aminované deriváty dihydro-1,3,5-triazinu, které mají hypoglykemické vlastnosti, byly popsány v JP-A-73 64 088 a JP-A-79 14 986.

**Podstata vynálezu**

Předložený vynález se týká nových sloučenin, které mají zlepšené vlastnosti.

Předložený vynález se také týká sloučenin obecného vzorce (I)



ve kterém

R1, R2, R3, a R4 jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, zahrnujícího skupiny

-H,

-alkyl (C1-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), cykloalkyl (C3-C8),

-alkylen (C2-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5),

-alkin (C2-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

-cykloalkyl (C3-C8) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5),

-heterocykloalkyl (C3-C8) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5),

-aryl(C6-C14)-alkyl(C1-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy

(C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-aryl (C6-C14) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-heteroaryl (C1-C13) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

R1 a R2 na jedné straně a R3 a R4 na druhé straně mohou vytvářet s atomem dusíku n-členný cyklus (n je v rozmezí mezi 3 a 8) popřípadě obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a popřípadě substituovaný jednou nebo více následujícími skupinami: amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

R5 a R6 jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, zahrnujícího skupiny

-H,

-alkyl (C1-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-alkylen (C2-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-alkin (C2-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-cykloalkyl (C3-C8) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluoromethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-heterocykloalkyl (C3-C8) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a nesubstituovaný nebo substituovaný

skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-aryl (C6-C14) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-heteroaryl (C1-C13) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

- aryl (C6-C14) alkyl(C1-C5) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

R5 a R6 mohou vytvářet s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, m-členný cyklus (m je v rozmezí mezi 3 a 8) popřípadě obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a

popřípadě substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

nebo mohou vytvářet s atomem uhlíku polycyklický zbytek (C10-C30) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

atom dusíku skupiny heterocykloalkyl nebo heteroaryl může být popřípadě substituovaný skupinami alkyl (C1-C5), cykloalkyl (C3-C8), aryl (C6-C14), aryl (C6-C14)alkyl (C1-C5) nebo acyl (C1-C6),

s výjimkou sloučenin obecného vzorce I ve kterém

a) R1 = H, R2 = H, R3 = H, R5 = CH3, R6 = CH3 a R4 = fenethyl, fenoxyethyl, 2-fenylthioisopropyl nebo benzyl;

b) R1 = H, R2 = H, R3 = H nebo CH3, R4 = H, methyl, butyl nebo fenethyl, R5 = H nebo ethyl a R6 je 3-methyl-5-isoxazolyl, 5-methyl-3-isoxazolyl, 3-methyl-5-pyrazolyl nebo (5-methyl-3-isoxazolyl)methyl,

c) R1, R2, R3 a R4 představují atom vodíku,

a jejich tautomerů, enantiomerů, diastereoisomerů a epimerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Výrazem m-členný cyklus tvořený substituenty R5 a R6 se rozumí obzvláště nasycený cyklus jako je skupina cyklohexyl, piperidinyl nebo tetrahydropyranyl. Výrazem polycyklická skupina tvořená substituenty R5 a R6 se rozumí polycyklická uhlíkatá skupina popřípadě substituovaná a obzvláště steroidový zbytek.

Výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I) jsou sloučeniny, ve kterých R5 je atom vodíku.

Další výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I) jsou sloučeniny, ve kterých R5 a R6 vytvářejí s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, m-členný cyklus, (m je v rozmezí mezi 3 a 8), popřípadě obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a popřípadě substituované jednou nebo více následujícími skupinami: alkyl (C1-C5), amino, hydroxy, alkylamino(C1-C5), alkoxy(C1-C5), alkylthio(C1-C5), aryl(C6-C14), aryl(C6-C14)-alkoxy(C1-C5),

nebo vytvářejí s atomem uhlíku polycyklický zbytek (C10-C30) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl.

Další výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I) jsou sloučeniny, ve kterých R5 a R6 jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, zahrnujícího skupiny

-alkyl (C1-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl.

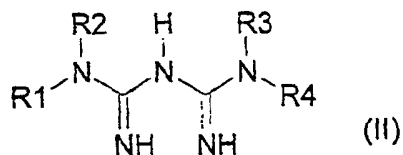
Obzvláště výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I) jsou sloučeniny, ve kterých R1 a R2 jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, zahrnujícího skupiny uvedené dále s výjimkou atomu vodíku a R3 a R4 představují atom vodíku.

Mimořádně výhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I) jsou sloučeniny, ve kterých R1 a R2 představují skupinu alkyl, výhodně methyl, a R3 a R4 představují atom vodíku.

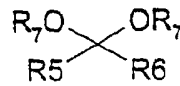
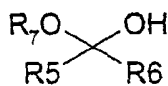
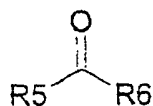
Předložený vynález se také týká tautomerních forem, enantiomerů, diastereoisomerů a epimerů sloučenin obecného vzorce (I).

Sloučeniny obecného vzorce (I) obsahují bázeický atom dusíku, který může být monosalifikován nebo disalifikován organickými nebo anorganickými kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce (II)



ve kterém R1, R2, R3 a R4 mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (III), (IV) nebo (V)



kde R5 a R6 mají výše uvedený význam a R7 je skupina methyl nebo ethyl, v polárním rozpouštědle (například ethanol nebo dimethylformamid) v přítomnosti organické kyseliny (například kyselina kafrsulfonová) nebo anorganické kyseliny (například kyselina chlorovodíková).

Sloučeniny obecného vzorce (II) jsou biguanidy, jejichž syntéza je známa odborníkům v oboru. Lze uvést například jisté publikace popisující syntézu takových sloučenin (FR 1537604, FR 2132396; K. H. Slotta a R. Tschesche, Ber., 1929(62b), 1398; S. L. Shapiro, V. A. Parrino, E. Rogow a L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 3725; S. L.

Shapiro, V. A. Parrino, a L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 3728; S. L. Shapiro, V. A. Parrino, a L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 4636).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou použitelné při léčení patologií souvisejících se syndromem rezistence na inzulín (syndrom X). Rezistence na inzulín je charakterizována snížením působení inzulinu (viz Presse Medicale, 1997, 26(n°14), 671-677) a účastní se v řadě důležitých patologických stavů, jako je diabetes a obzvláště diabetes nezávislý na inzulinu (diabetes typu II), dyslipidemie, obezita, arteriální hypertenze a jisté mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace jako je ateroskleróza, retinopatie a neuropatie.

K tomuto tématu je možno uvést reference na Diabetes, sv. 37, 1988, 1595-1607; Journal of Diabetes and its Complications, 1998, 12, 110-119 nebo Horm. Res., 1992, 38, 28-32.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují silný hypoglykemický účinek.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také použitelné pro léčení chronických komplikací, které jsou způsobeny zejména vytvářením pokročilých glykosylačních koncových produktů (advanced glykosylation end-products - AGE), vznikajících reakcí glykoxydace mezi glukózou, jejími oxidačními deriváty a aminovými funkčními skupinami

proteinů, například reakce označovaná jako Maillardova pro glykosylaci glyoxalu.

Nedávné údaje z literatury jasně ukazují vliv AGE na ledvinové komplikace (Nephr. Dial. Transplant., 2000, 15 (suppl 2), 7-11), aterosklerózu, Alzheimerovu nemoc a další neurodegenerativní onemocnění (Glycoconj. J., 1998, 15(10), 1039-42; Brain Res., 2001, 888(2), 256). Vytváření AGE také může hrát důležitou roli v patogenezi angiopatie, zejména u diabetiků, a také při senilitě (J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2000, 59(12), 1094).

Předložený vynález se proto také týká farmaceutických kompozic, obsahujících jako účinnou látku sloučeninu podle vynálezu.

Tyto farmaceutické kompozice jsou obzvláště určeny pro léčení diabetu, patologií způsobených vytvářením AGE, jako jsou zejména ledvinové komplikace, ateroskleróza, angiopatie, Alzheimerova nemoc, neurodegenerativní onemocnění a senilita.

Farmaceutické sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny ve formách určených k podávání cestou parenterální, orální, rektální, mukozální nebo perkutánní.

Farmaceutické sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny ve formě roztoků nebo injektovatelných suspenzí nebo lahviček na více dávek, ve formě tablet popřípadě potahovaných, dražé, kapslí, želé, pilulek,

sáčků, prášků, čípků nebo rektálních kapslí, roztoků nebo suspenzí, pro perkutánní použití v polárním rozpouštědle, pro mukozální použití.

Vhodné excipienty pro takové použití jsou deriváty celulózy nebo mikrokrytalické celulózy, uhličitany kovů alkalických zemin, fosforečnan hořečnatý, škroby, modifikované škroby, laktóza pro pevné formy.

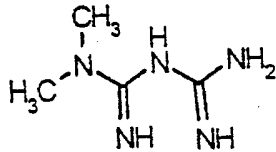
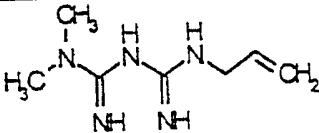
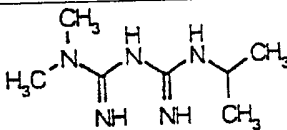
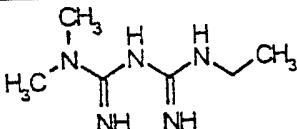
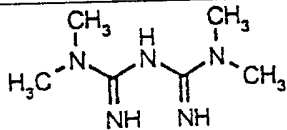
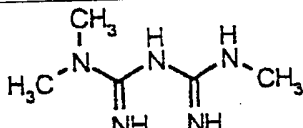
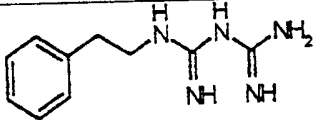
Pro rektální použití jsou výhodné kakaové máslo nebo stearany polyethylenglykolů.

Pro parenterální použití jsou nejvýhodnější vehikula voda, vodné roztoky, fyziologický roztok, izotonické roztoky.

Posologie se může měnit v širokých mezích (0,5 mg až 1000 mg) v závislosti na terapeutické indikaci a způsobu podávání, stejně tak jako na věku a hmotnosti subjektu.

Jako příklad jsou dále uvedeny některé biguanidy obecného vzorce II, použitelné v syntéze derivátů obecného vzorce I.

TABULKA I

	vzorec	sůl	teplota tání °C (Köfler)
A	 <chem>CN(C)CNC</chem>	HCl	223-225
B	 <chem>CN(C)CNC/C=C/C</chem>	HCl	176-178
C	 <chem>CN(C)CNC(C)C</chem>	HCl	230-232
D	 <chem>CN(C)CNC(C)C</chem>	HCl	210-212
E	 <chem>CN(C)CNC(C)C</chem>	HCl	254-256
F	 <chem>CN(C)CNC(C)C</chem>	HCl	158-160
G	 <chem>CN(C)CNC(C)C</chem>	HCl	100-102

### Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují přípravu sloučenin obecného vzorce I.

#### Příklad 1

Syntéza hydrochloridu 2-amino-3,6-dihydro-4-dimethylamino-6-ethyl-1,3,5-triazinu

Do roztoku sloučeniny A (25,7 g; 0,155 molů v 200 ml DMF se přidá 23 ml propionaldehydu a 3,6 g kyseliny kafrsulfonové. Po 2 hodinách při teplotě zpětného toku se rozpouštědlo odstraní za vakua a přidá se 100 ml acetonitrilu. Pevná látka se nechá proschnout a suší se (21,9 g; 69%).

Teplota tání = 218-220°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): 1,10 (t, 3H); 1,80 (m, 2H); 3,20 (s, 6H); 4,83 (m, 1 H); 7,57 (m, 2H); 8,65 (s, 1 H); 8,90 (s, 1 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 MHz): 6,41 (CH<sub>3</sub>); 27,59 (CH<sub>2</sub>); 35,64 (CH<sub>3</sub>); 60,75 (CH); 155,01 (C=N); 156,67 (C=N)

#### Příklad 2

Syntéza hydrochloridu 2,4-bis-dimethylamino-3,6-dihydro-6-methyl-1,3,5-triazinu

Do roztoku sloučeniny E (41,10 g, 0,212 molů) v 200 ml absolutního ethanolu se přidá 61 ml acetalu a 5 g kyseliny

kafirsulfonové. Směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 72 hodin a potom se koncentruje. Surový produkt se rozetře s acetonitrilem a vytvořená pevná látka se suší a potom rekrystalizuje v acetonitrilu. Získá se 24 g (51,5%) pevné látky.

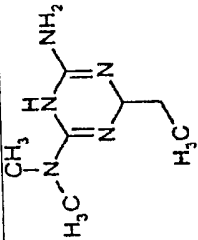
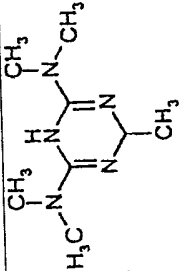
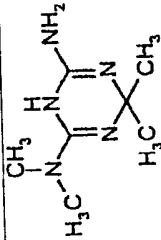
Teplota tání = 200-202°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1,34 (d, 3H); 3,02 (s, 6H); 4,72 (m, 1H); 4,83 (m, 1 H); 8,80 (s, 2H)

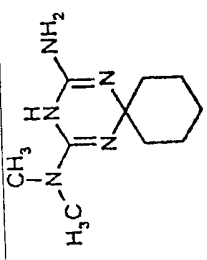
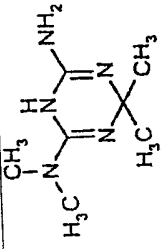
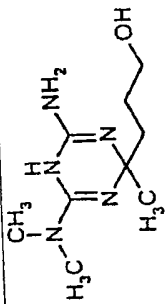
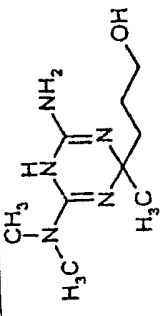
$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 MHz): 22,59 (CH<sub>3</sub>); 37,76 (CH<sub>3</sub>); 59,02 (CH); 156,35 (C=N)

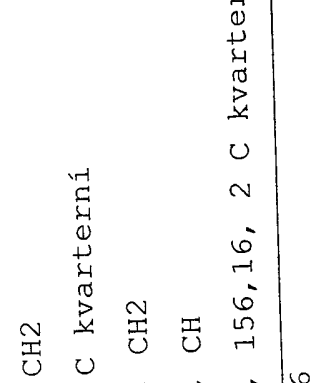
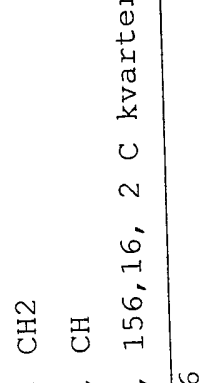
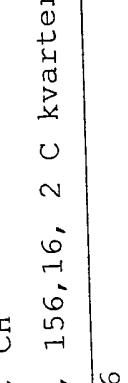
Vlastnosti těchto sloučenin a dalších sloučenin obecného vzorce I jsou uvedeny v následující tabulce II

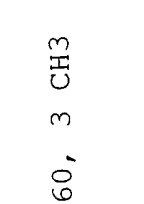
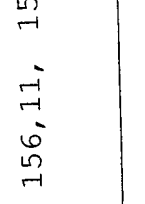
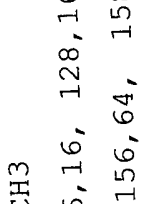
Tabulka II

Vzorec	Sůl	Teplota tání °C (Köfler)	<sup>13</sup> C NMR
 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C(C)N2</chem>	HCl	218-220	DMSO-d6 6,41, CH3 27,59, CH2 35,64, CH3 60,75, CH 155,01, 156,67, 2 C kvarterní
 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C(C)N2</chem>	HCl	200-202	DMSO-d6 22,58, 37,75, 5 CH3 59,01, CH 156,34, 2 C kvarterní
 <chem>CN1C=NC2=C1N(C)C(C)N2</chem>		193-195	DMSO-d6 32,06, 37,40, 2 CH3 67,85, 158,16; 3 C kvarterní

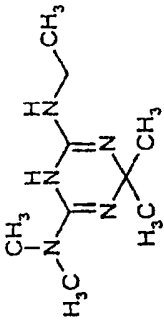
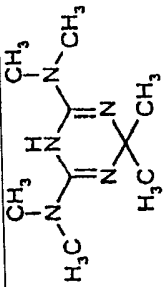
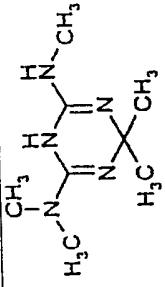
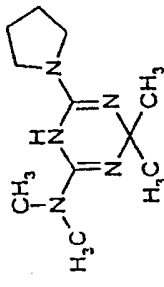
090909

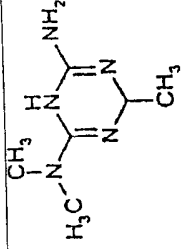
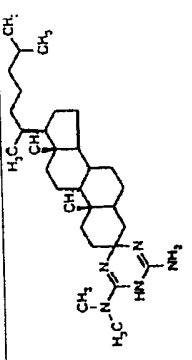
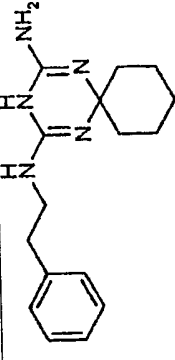
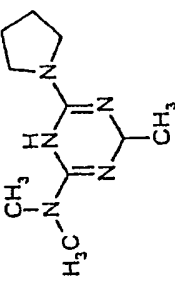
4		HCl	243-245	DMSO-d6 21,66, 25,19, 37,72, 3 CH2 37,89, 2 CH3 67,51, 156,83, 158,24, 3 C kvarterní
5		methan- sulfonát	174-176	DMSO-d6 34,31, 41,36, 44,79, 5 CH3 69,75, 160,30, 161,44, 3 C kvarterní
6			138-140	DMSO-d6 28,04, CH2 30,84, 37,40, 3 CH3 42,06, 62,24, 2 CH2 70,00, 153,24, 158,69, 3 C kvarterní
7		HCl	150-152	DMSO-d6 27,39, CH2 28,78, 39,14, 3 CH3 40,21, 61,30, 2 CH2 68,46, 156,48, 157,84, 3 C kvarterní

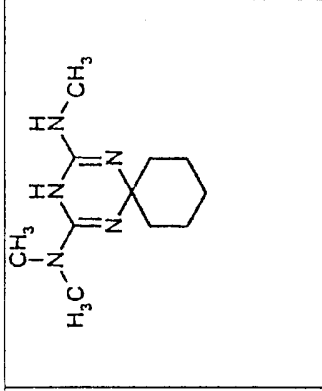
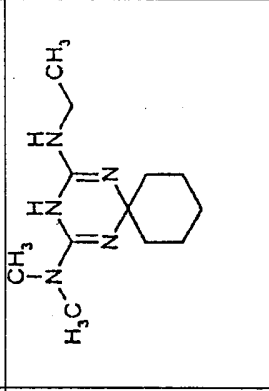
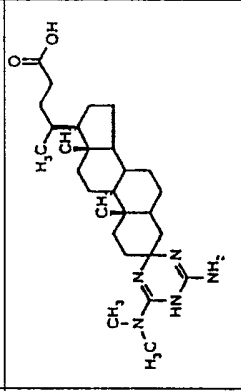
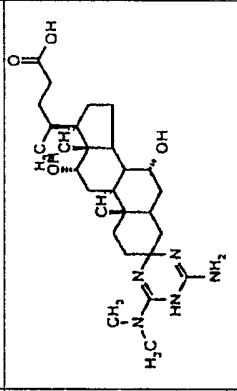
8		HCl	124-126	<p>DMSO 28,95, 38,65, 2 CH3            42,77, CH2            69,75, C kvarterní            115,93, CH2            149,12, CH            155,70, 156,16, 2 C kvarterní</p>
9		HCl	149-151	<p>DMSO-d6            26,20, 32,39, 40,73, 6 CH3            46,16, CH            60,09, 158,83, 159,14, 3C kvarterní</p>
10		HCl	239-241	<p>DMSO-d6            37,78, 2 CH3            62,39, CH            126,66, 129,47, 5 CH            141,87, 156,52, 158,38, 3 C kvarterní</p>

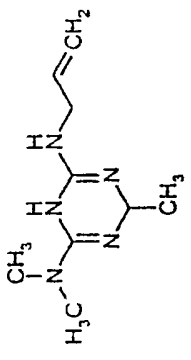
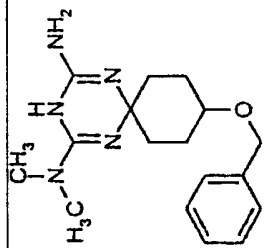
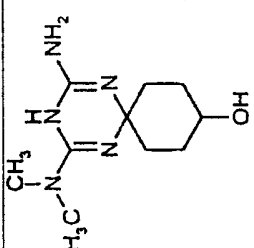
11	 <chem>CN1C=NC(NC)=N1c2ccc(OC)cc2</chem>	HCl	221-223	DMSO-d6 37,23, 55,60, 3 CH3 61,88, CH 114,32, 127,66, 4 CH I 133,17, 156,11, 157,86, 259,93, 4 C kvarterní
12	 <chem>CN1C=NC(NC)=N1c2ccc(O)cc2</chem>	HCl	251-253	DMSO-d6 37,75, 2 CH3 62,67, 116,16, 128,16, 5 CH 131,72, 156,64, 158,31, 158,88, 4 C kvarterní
13	 <chem>CN(C)C1=NC(NC)=NC1c2ccc(O)cc2</chem>		>260	DMSO-d6 39,55, 39,71, 2 CH3 65,92, 117,71, 130,17, 5 CH 131,72, 156,64, 158,31, 158,88, 4 C kvarterní

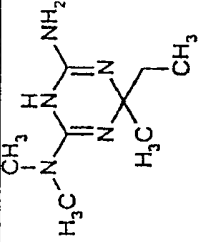
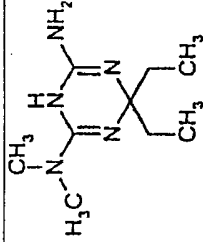
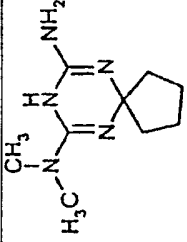
09043

14		fumaran	172-174	15,48, 29,33, 3 CH3 35,68, CH2 37,43, 2 CH3 65,71, C kvarterní 135,47, 2 CH 156,21, 156,63, 168,35, 4 C kvarterní
15		HCl	250-252	DMSO-d6 28,74, 37,38, 6 CH3 66,53, 155,28, 3 C kvarterní
16		HCl	183-185	DMSO-d6 32,62, 40,96, 5 CH 69,37, 19,30, 160,19, 3 C kvarterní
17		HCl	>260	DMSO-d6 22,78, 2 CH3 28,96, 2 CH2 40,13, 2 CH3 42,73, 2 CH2 65,63, 155,42, 155,71, 3 C kvarterní

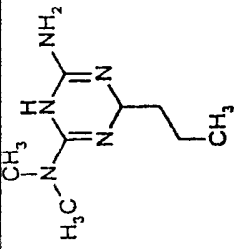
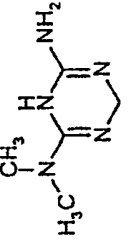
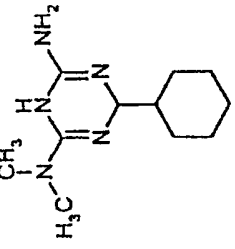
18		HCl	229-231	DMSO-d6 22,97, 37,76, 3 CH3 58,59, CH 157,85, 159,39, 2 C kvarterní
19		HCl	>260	Stručné spektrum DMSO-d6 69,06, 159,78, 161,17, 3 C kvarterní
20		uhličitan	170-180	CF3C02D 22,43, 25,71, 36,86, 38,71, 43,12, 7 CH2 67,88, C kvarterní 127,47, 129,55, 129,93, 5 CH 140,22, 158,72, 159,65, 3 C kvarterní
21		uhličitan	>140	DMSO-d6 20,51, CH3 24,73, 25,39, 2 CH2 39,98, 2 CH3 46,44, 47,91, 2 CH2 58,49, CH 154,58, 156,63, 60,61, 3 C kvarterní

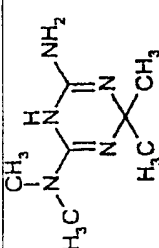
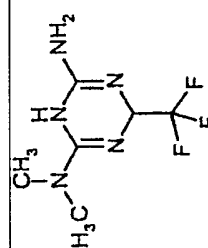
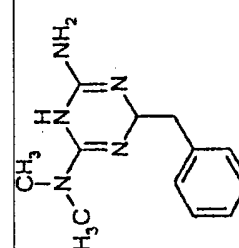
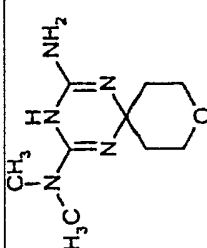
22		HCl	>260	DMSO-d6 21,18, 24,68, 3 CH2 27,26, CH3 37,00, 2 CH2 37,37, 2 CH3 67,12, 155,89, 156,86, 3 C kvarterní
23		HCl	248-250	DMSO-d6 15,11, CH321,17, 24,70, 35,39, 37,04, 6 CH2 37,36, 2 CH3 67,09, 155,90, 156,21, 3 C kvarterní
24		HCl	>260	Stručné spektrum DMSO-d6 67,46, 68,80, 156,76, 157,47, 157,99, 159,14, 3 C kvarterní 175,90, 176,11, COOH
25		HCl	>260	Stručné spektrum DMSO-d6 64,87, 69,8, 2 CHOH 66,55, 154,91, 156,19, 3 C kvarterní 173,75, COOH

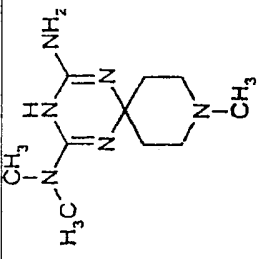
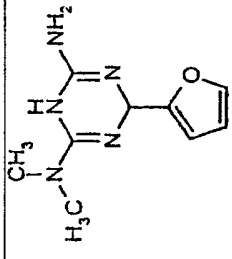
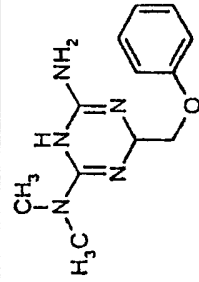
26		HCl	91-93	DMSO-d6 25,76, 37,28, 3 CH3 43,28, CH2 64,27, CH 115,21, CH2 137,55, CH 159,79, 160,77, 2 C kvarterní
27		HCl	>260	DMSO-d6 25,69, 27,25, 4 CH2 39,13, 2 CH3 67,25, C kvarterní 70,01, CH2 72,50, CH 128,17, 128,34, 129,07, 5 CH 139,79, 156,81, 158,30, 3 C kvarterní
28		HCl	>250	DMSO-d6 29,83, 3-1.-1, 4 CH2 38,83, 2 CH3 66.I 7, CH 67,06, 156,3, 157,28, 3 C kvarterní

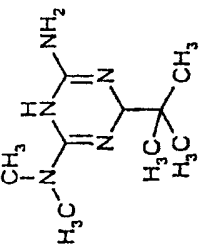
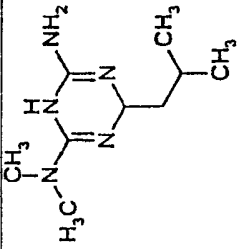
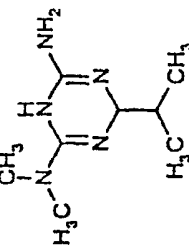
29		uhličitan	133-135	DMSO-d6 7,25, 26,81, 2 CH3 34,32, CH2 37,17, 2 CH3 68,59, 156,46, 157,71, 160,78, 4 C kvarterní
30		uhličitan	140-144	8,68, 2CH3 34,54, 2 CH2 37,91, 2 CH3 74,98, 157,84, 159,14, 160,82, 4 C kvarterní
31		HCl	207-209	DMSO-d6 22,50, 2 CH2 38,00, 2 CH3 39,78, 2 CH2 75,51, 157,18, 158,37, 3 C kvarterní

0000

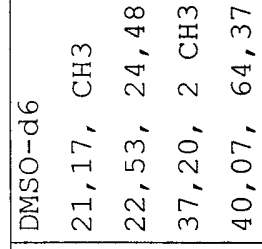
32		uhličitan	Dekompozice	DMSO-d6 14,55, CH3 17,20, CH2 37,45, 2 CH3 39,00, CH2 62,43, CH 157,52, 159,04, 160,65, 3 C kvarterní
33		HCl	>260	D2O 37,90, 2 CH3 48,69, CH2 154,82, 156,33, 2 C kvarterní
34		paratoluen-sulfonát	201-203	DMSO-d6 21,65, CH3 25,95, 26,07, 26,58, 26,89, 27,50, 5 CH2 37,56, 2 CH3 44,74, 66,56, 126,32, 129,08, 6 CH 138,99, 145,86, 158,18, 156,86, 4 C kvarterní

35		HCl	157-159	DMSO-d6 29,10, 37,86, 4 CH3 65,90, 154,82, 156,33, 3 C kvarterní
36		paratoluen- sulfonát	251,253	DMSO-d6 21,14, 31,26, 3 CH3 114,80, 120,70, 126,11, 132,12, CF3 125,82, 128,54, 4 CH 138,37, 145,49, 155,78, 157,18, 4 C kvarterní
37		paratoluen- sulfonát	159-161	DMSO-d6 21,17, 36,95, 3 CH3 42,60, CH2 62,10, 126,86, 127,21, 128,55, 128,63, 130,32, 10 CH 135,14, 138,30, 145,67, 156,18, 157,44, 5 C kvarterní
38		HCl	>260	DMSO-d6 37,41, 2 CH3 37,47, 62,73, 4 CH2 64,76, 156,35, 157,77, 3 C kvarterní

39		HCl	>260	DMSO-d6 34,12, 2 CH2 38,63, 42,60, 3 CH3 48,72, 2 CH2 64,01, 156,11, 157,78, 3 C kvarterní
40		HCl	225-227	DMSO-d6 37,19, 2 CH3 56,58, 107,94, 110,93, 144,00, 4 CH 152,78, 155,85, 157,47, 3 C kvarterní
41		paratoluen- sulfonát	194-196	DMSO-d6 21,17, 37,03, 3 CH3 60,37, CH 70,05, CH2 115,08, 121,60, 125,84, 128,54,129,95, 10 CH 138,28, 145,64, 156,40, 157,70, 158,45, 5 C kvarterní

42	 <chem>CN1C=NC(C)N1C</chem>	HCl	>260	DMSO-d6 24,12, 37,15, 5 CH3 39,90, C kvarterní 68,39, CH 156,57, 158,10, 2 C kvarterní
43	 <chem>CN1C=NC(C)N1CC(C)C</chem>	HCl	Dekompozice	DMSO-d6 22,95, 23,05, 2 CH3 25,87, CH 36,94, 2 CH3 45,71, CH2 62,38, CH 157,15, 157,42, 158,34, 3 C kvarterní
44	 <chem>CN1C=NC(C)N1C</chem>	HCl	213-215	DMSO-d6 15,99, 17,12, 2 CH3 34,57, CH 37,17, 2 CH3 65,68, CH 156,45, 158,12, 2 C kvarterní

2020

45	 <p>The chemical structure shows a five-membered imidazole ring. At position 1, there is a hydrogen atom (H). At position 2, there is an amino group (NH<sub>2</sub>). At position 4, there is a methyl group (CH<sub>3</sub>). At position 6, there is a phenyl ring (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).</p>	paratoluen- sulfonát	217-219	<p>DMSO-d<sub>6</sub></p> <p>21,17, CH<sub>3</sub></p> <p>22,53, 24,48, 25,30, 3 CH<sub>2</sub></p> <p>37,20, 2 CH<sub>3</sub></p> <p>40,07, 64,37, 2 CH</p> <p>125,68, 125,83, 127,19, 128,61, 6 CH</p> <p>138,53, 145,24, 156,06, 157,36, 4 C kvarterní</p>
----	--	-------------------------	---------	---

07.01.03

V dalším budou uvedeny výsledky farmakologických testů.

Studie antidiabetického účinku u krys NOSTZ

Antidiabetický účinek sloučenin obecného vzorce (I) při podávání cestou orální byl určován na experimentálním modelu na inzulinu nezávislého diabetu, indukovaného u krys Streptozotocinem.

Model na inzulinu nezávislého diabetu se získá u krys neonatální injekcí (v den narození) streptozotocinu.

Použité diabetické krysy jsou staré 8 týdnů. Zvířata jsou chována od narození do dne experimentu ve zvěřinci s regulovanou teplotou ve výši 21 a 22°C a s pevným cyklem světla (od 7 do 19 h) a tmy (od 19 do 7 h). Voda a potrava je zvířatům podávána "ab libitum", s výjimkou doby 2 hodin před testy, kdy je potrava odebrána (postabsorpční stav).

Krysy jsou ošetřovány cestou orální po jeden (J1) nebo čtyři (J4) dny testovaným produktem. Dvě hodiny po posledním podání produktu a 30 minut po anestésii zvířat Pentobarbitalem sodným (Nembutal®) se provede odebrání vzorku krve velikosti 300  $\mu$ l na konci ocasu.

Jako příklad jsou v tabulce III uvedeny získané výsledky. Výsledky ukazují účinky sloučenin obecného vzorce (I) pro snižování glykémie u diabetických zvířat. Výsledky ukazují

procento glykémie a J1 a J4 (počet dní léčení) vzhledem k J0 (před léčením).

Tabulka III

Sloučenina	20 mg/kg/J		200 mg/kg/J	
	J1	J4	J1	J4
1	-7	-2	-13	-15
2	-11	-10	-12	-12
3	-10	-8	-18	-22
4	0	-1	-20	-10
7	-8	-11	-10	-16
15	-8	-9	-4	-5
17	-12	-8	-8	-14
18	-6	-4	-29	-28
19	-10	-6	-4	-14
21	-7	-2	-21	-24
22	-23	-16	-13	0
25	-4	-11	-7	-6
26	-6	-11	-14	-9
27	-14	-9	-12	-13
28	-4	-1	-4	-13
'31	-5	-11	-3	-15
32	2	0	-22	-18
33	-7	-6	-9	-14
34	-5	-15	-6	-21
37	-7	-8	-10	-15
3 9	-6	-6	-4	-7
40	-8	-12	-18	-18

42	-5	-4	-26	-17
43	-4	-16	-12	-17
44	-7	-6	-22	-25

#### Studie antiglykačního účinku

Sloučeniny (I) jsou také schopné inhibovat reakce nazývané Maillardovy prostřednictvím "effet de captation" na  $\alpha$ -dikarbonylované deriváty jako je glyoxal - to znamená antiglykační účinek. Tento inhibiční účinek Maillardovy reakce sloučeninami podle předloženého vynálezu byl studován *in vitro* dávkováním cetaminů ("fruktosaminů") vytvářených během inkubace albuminu s methylglyoxalem v přítomnosti nebo nepřítomnosti sloučeniny obecného vzorce (I) podle předloženého vynálezu.

Roztok hovězího albuminu o koncentraci 6,6 mg/ml ve fosfátovém pufru 0,2 M pH 7,4 byl inkubován s methylglyoxalem 1 mM v přítomnosti nebo nepřítomnosti sloučeniny podle předloženého vynálezu o koncentraci 10 mM. Inkubace byla prováděna za sterilních podmínek při teplotě 37°C po dobu 6 dní. Na konec inkubační periody bylo množství cetaminů změřeno komerčně dostupnou soupravou měření dávky fruktosaminu (souprava "FRA", reference produktu 0757055, vyrábí Roche S.A) podle instrukcí výrobce.

Jako příklad jsou v tabulce IV shromážděny výsledky získané v následujících experimentálních podmínkách: množství

fruktosaminu po inkubaci albuminu s methylglyoxalem v přítomnosti sloučenin (I) podle předloženého vynálezu ve srovnání s množstvím fruktosaminu, když je albumin inkubován s methylglyoxalem v nepřítomnosti sloučenin (I) podle předloženého vynálezu.

Tabulka IV

Sloučeniny (I)	Pokles množství fruktosaminů (%)
7	62
10	80
11	89
12	90
13	95
18	69
33	79
34	64
36	66
37	65
40	66
43	68
45	67

Zastupuje:

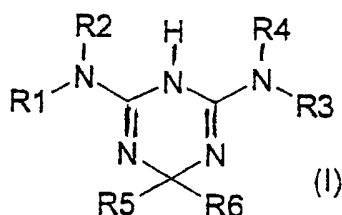
dr. P. Kalenský



OSOBNĚNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ  
VOJTECHA ZELENÝ SVORČIK KALENSKÝ  
& PARTNERI  
Mlýnský náhon 2, Hrádková 2  
Česká republika

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce (I)



ve kterém

R1, R2, R3, a R4 jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, zahrnujícího skupiny

-H,

-alkyl (C1-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), cykloalkyl (C3-C8),

-alkylen (C2-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5),

-alkin (C2-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5),

-cykloalkyl (C3-C8) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5),

-heterocykloalkyl (C3-C8) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5),

-aryl (C6-C14) alkyl (C1-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-aryl (C6-C14) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-heteroaryl (C1-C13) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

R1 a R2 na jedné straně a R3 a R4 na druhé straně mohou vytvářet s atomem dusíku n-členný cyklus (n je v rozmezí mezi 3 a 8) popřípadě obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a popřípadě substituovaný jednou nebo více následujícími skupinami: amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

R5 a R6 jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, zahrnujícího skupiny

- H,

-alkyl (C1-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-alkylen (C2-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-alkin (C2-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5),

alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-cykloalkyl (C3-C8) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-heterocykloalkyl (C3-C8) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy,

aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-aryl (C6-C14) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

-heteroaryl (C1-C13) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5),

alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

- aryl (C6-C14) alkyl(C1-C5) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

R5 a R6 mohou vytvářet s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, m-členný cyklus (m je v rozmezí mezi 3 a 8) obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a popřípadě substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

nebo mohou vytvářet s atomem uhlíku polycyklický zbytek (C10-C30) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

atom dusíku skupiny heterocykloalkyl nebo heteroaryl může být popřípadě substituovaný skupinami alkyl (C1-C5),

cykloalkyl (C3-C8), aryl(C6-C14), aryl(C6-C14)alkyl(C1-C5)  
nebo acyl(C1-C6),

s výjimkou sloučenin obecného vzorce 1 ve kterém

a) R1 = H, R2 = H, R3 = H, R5 = CH3, R6 = CH3 a R4 =  
fenethyl, fenoxyethyl, 2-fenylthioisopropyl nebo benzyl;

b) R1 = H, R2 = H, R3 = H nebo CH3, R4 = H, methyl, butyl  
nebo fenethyl, R5 = H nebo ethyl a R6 je 3-methyl-5-  
isoxazolyl, 5-methyl-3-isoxazolyl, 3-methyl-5-pyrazolyl  
nebo (5-methyl-3-isoxazolyl)methyl,

c) R1, R2, R3 a R4 představují atom vodíku,

a jejich tautomerní formy, enantiomery, diastereoizomery a  
epimery a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

2. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1, kde R5 je  
atom vodíku.

3. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1, kde R5 a  
R6 vytvářejí s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, m-  
členný cyklus, (m je v rozmezí mezi 3 a 8) popřípadě  
obsahující jeden nebo více heteroatomů, zvolených ze  
souboru, zahrnujícího atomy dusíku, kyslíku a síry a  
popřípadě substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio,  
halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5),  
alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy

alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl,

nebo vytvářejí s atomem uhlíku polycyklický zbytek (C10-C30) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl.

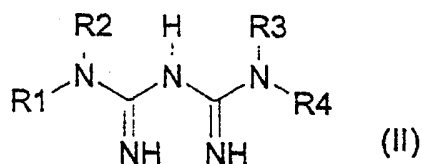
4. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1, kde R5 je skupina alkyl (C2-C20) substituovaná skupinou amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl.

5. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, kde R5 a R6 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl (C1-C20) nesubstituovaný nebo substituovaný skupinami amino, hydroxy, thio, halogen, alkyl (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), kyano, trifluormethyl, karboxy, karboxymethyl nebo karboxyethyl.

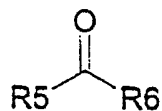
6. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle kteréhokoli z nároků 1 a 5, kde R1 a R2 jsou zvoleny nezávisle na sobě ze souboru, zahrnujícího skupiny uvedené v nároku 1 s výjimkou atomu vodíku a R3 a R4 představují atom vodíku.

7. Sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 6, ve kterém R1 a R2 představují skupinu methyl a R3 a R4 představují atom vodíku.

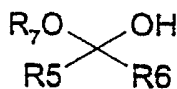
8. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (II)



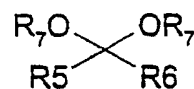
ve kterém R1, R2, R3 a R4 mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce (III), (IV) nebo (V)



(III)



(IV)



(V)

kde R5 a R6 mají výše uvedený význam a R7 je skupina methyl nebo ethyl, v polárním rozpouštědle v přítomnosti organické nebo anorganické kyseliny.

9. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako účinnou složku sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 a 7.

10. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 a 7, pro výrobu léčiva určeného pro léčení patologií souvisejících se syndromem rezistence na inzulin.

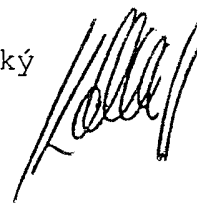
11. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 a 7, pro výrobu léčiva určeného pro léčení diabetu.

12. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 a 7, pro výrobu léčiva určeného pro léčení patologií způsobených vytvářením AGE.

13. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 a 7, pro výrobu léčiva určeného pro léčení patologií zvolených ze souboru, zahrnujícího ledvinové komplikace, aterosklerózu, angiopatii, Alzheimerovu nemoc, neurodegenerativní onemocnění a senilitu.

Zastupuje:

dr. P. Kalenský



STŘEDNĚ PRÁVNICKÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ  
MAGISTRIKA ŽELIŠKŮV BUDŮČEK KALENSKÝ  
& PARTNERI  
121 00 Praha 2, Malá Strana 2  
Česká republika