PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 1195

(22) Přihlášeno: 09.05.1995

(30) Právo přednosti:
10.05.1994 DE 1994/4416433

(40) Zveřejněno: 13.12.1995
(Věstník č. 12/1995)

(47) Uděleno: 19.04.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.06.2001
(Věstník č. 6/2001)

(11) Číslo dokumentu:

288 443

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/4353
A 61 P 3/08
A 61 P 3/10

//(C 07 D 471/04, C 07 D 235:00, C 07 D 221:00)

(73) Majitel patentu:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce vynálezu:
Hemmerle Horst dr., Lorsch, DE;
Schubert Gerrit dr., Kelkheim, DE;
Burger Hans-Jörg dr., Frankfurt, DE;
Herling Andreas dr., Bad Camberg, DE;
Efendic´ Suad prof. dr., Lidingö, SE;

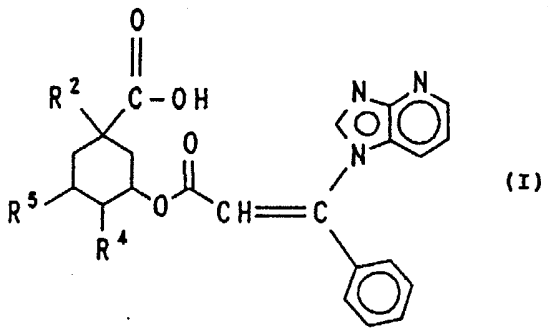
(74) Zástupce:
Kubát Jan ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

Deriváty cyklohexanu a jejich použití

(57) Anotace:

Deriváty cyklohexanu obecného vzorce I, ve kterém R^2, R^4 a R^5 mají specifický význam. Tyto sloučeniny mohou být použity jako léčiva pro léčbu nemocí spojených se zvýšenou aktivitou systému glukóza-6-fosfatáza, například pro léčbu cukrovky typu II.



(I)

CZ 288443 B6

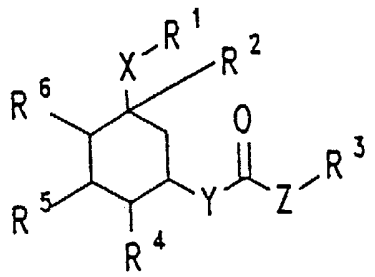
Deriváty cyklohexanu a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů cyklohexanu, způsobu jejich výroby a jejich použití k léčení nemocí.

Dosavadní stav techniky

EP–A–0 587 088 se týká substituovaných derivátů cyklohexanu obecného vzorce A



(A),

které působí inhibičně na systém glukóza–6–fosfatáza v játrech savců a proto mohou být použity jako léčiva.

V obecném vzorci A mají jednotlivé symboly následující významy:

R^1: kyanoskupina, karboxylová skupina, karboxylová skupina chráněná chránicí skupinou, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, SO_3alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, sulfoskupina, skupina $SO_2NR^8R^9$, fosfoskupina, skupina PO(OH)(O–alkylová) s 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $PO(O–C_1–C_4alkyl)_2$,

R^2: skupina $C_1–C_{10}alkyl(R^{11})_n$, skupina $O–C_1–C_{10}alkyl(R^{11})_n$, skupina $C_2–C_{10}alkenyl(R^{11})_n$, skupina $O–C_3–C_{10}alkenyl(R^{11})_n$, skupina $C_2–C_{10}alkinyl(R^{11})_n$, skupina $O–C_3alkinyl-(R^{11})_n$, skupina $S–C_1–C_{10}alkyl(R^{11})_n$, skupina $S–C_3–C_{10}alkenyl(R^{11})_n$, skupina $S–C_3–C_{10}alkinyl(R^{11})_n$, skupina $NH–C_1–C_{10}alkyl(R^{11})_n$, skupina $NH–C_3–C_{10}alkenyl(R^{11})_n$ nebo skupina $NH–C_3–C_{10}alkinyl(R^{11})_n$, přičemž substituent R^{11} může být popřípadě substituován substituentem R^{12},

R^3, R^{11} a R^{13}: alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku v kruhu, fenylová skupina, naftylová skupina, fenanthrylová skupina, pyridylová skupina, thienylová skupina, fenylová skupina pyrimydylová skupina, indolylová skupina, imidazolylová skupina, kumarinylová skupina, ftaliminylová skupina, chinolylová skupina, piperazinylová skupina, tetrazolylová skupina, triazolylová skupina, oxazolylová skupina nebo jejich thieno–, pyridino–, pyrimidino– nebo benzoanelované deriváty, přičemž aromát, resp. heteroaromát může být substituován jednou nebo několikrát stejnými nebo různými substituenty zvolenými z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, hydroxylové skupiny, skupiny CF_3, nitroskupiny, kyanoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NR^8R^9, fenylové skupiny, benzylové skupiny, thienylové skupiny, furylové skupiny, imidazolylové skupiny, pyridylové skupiny, O–fenylové skupiny nebo O–benzylové skupiny, a R^3, R^{11} a R^{13} mohou mít stejný nebo rozdílný význam,

R^4, R^5 a R^6: atom vodíku, hydroxylová skupina, hydroxylová skupina chráněná obvyklými chránicími skupinami alkoholických skupin, atom fluoru, atom chloru, atom bromu

nebo význam uvedený pro R^2, přičemž R^4, R^5 a R^6 mohou mít stejný nebo rozdílný význam,

R^7 alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo benzylová skupina,

R^8 a R^9: atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, která je popřípadě substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, hydroxylovou skupinou, O–alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinou CF_3, nitroskupinou nebo kyanoskupinou, přičemž R^8 a R^9 mohou mít stejný nebo rozdílný význam, nebo R^8 a R^9 tvoří dohromady s atomem dusíku 4 až 10tičlenný nasycený heterocyklický kruh, v kterém může být popřípadě jedna skupina CH_2 nahrazena atomem kyslíku, atomem síry nebo skupinou NR^{10},

R^{10}: atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo benzylová skupina,

R^{12}: fenylová skupina, naftylová skupina, fenanthrylová skupina, pyridylová skupina, thienylová skupina, furylová skupina, pyrimidylová skupina, indolylová skupina, imidazolylová skupina, kumarinylová skupina, ftaliminylová skupina, chinolylová skupina, piperazinylová skupina, tetrazolylová skupina, triazolylová skupina, oxazolylová skupina nebo jejich thieno– nebo benzoanelované deriváty, přičemž aromát, resp. heteroaromát může být substituován jednou nebo několikrát stejnými nebo různými substituenty zvolenými z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, hydroxylové skupiny, skupiny CF_3, nitroskupiny, kyanoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny NR^8R^9, fenylové skupiny, benzylové skupiny, thienylové skupiny, furylové skupiny, imidazolylové skupiny, pyridylové skupiny, O–fenylové skupiny nebo O–benzylové skupiny,

X: skupina $(CH_2)_m$, skupina –CH=CH–, skupina –C≡C–, skupina $–CH_2–O–CH_2–$, skupina $–CH_2–S–CH_2–$, nebo skupina $–CH_2–N(R^8)–CH_2–$,

Y: skupina $(CH_2)_m$, atom kyslíku, atom síry, skupina NR^8,

Z: skupina $(CH_2)_m$, atom síry, atom kyslíku, S–alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku, O–alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku, skupina CH=CH, skupina CH=CCl, skupina CH=CBr, skupina $CH_2–CO$, skupina $CH_2–CHF$, skupina $CH_2–CHCl$, skupina $CH_2–CHBr$, skupina $CH_2–CHJ$, cykloalkylenová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkenylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku, přičemž 1 až 3 atomy uhlíku v kruhu mohou být nahrazeny atomy kyslíku, síry nebo dusíku, skupinu $COOR^7$, skupina C≡C, skupina $CH=C(C_1–C_4alkyl)$, skupina CH=C(CN, skupina $CH=C(NR^8R^9)$, skupina $CH=C(C_1–C_4alkanoylová)$, skupina $CH=C(R^{13})$, skupina NR^8 a když Y je atom kyslíku, může $–C(=O)–Z–R^3$ představovat

společně zbytek aminokyseliny zvolený ze skupiny zahrnující Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr a jejich deriváty chráněné obvyklými chránicími skupinami,

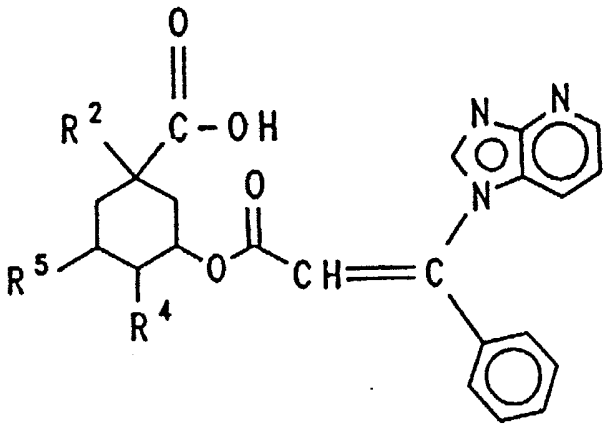
n: nula, 1 nebo 2,

m: nula, 1, 2, 3 nebo 4.

Podstata vynálezu

Bylo nyní zcela neočekávaně zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce A, které obsahují zcela speciální zbytky a které nejsou popsány v EP–A–0 587 088, mají neobyčejně silný inhibiční účinek na systém glukóza–6–fosfatáza jater u savců.

Předmětem vynálezu jsou tedy deriváty cyklohexanu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R^2 představuje skupinu O–C_3–C_5alkyl(R^{11}), přičemž alkylová část má přímý řetězec, je rozvětvená nebo cyklická a

R^{11} představuje fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována v poloze 4 atomem fluoru, atomem chloru nebo methylovou skupinou, a

R^4 a R^5 mají stejný nebo rozdílný význam a znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu obsahují řadu stereocenter. Vynález se týká všech v úvahu přicházejících enantiomerů a diastereomerů. Všechny jsou zahrnuty obecným vzorcem I.

Účinek sloučenin podle vynálezu na systém glukóza–6–fosfatáza byl podroben zkoumání v enzymatickém testu na jaterních mikrosomech.

Pro přípravu mikrosomové frakce obsahující systém glukóza–6–fosfatáza byly použity jaterní orgány samčích krys Wistar, které se zpracují, jak je v literatuře popsáno (Canfield, W.K. a Arion, W.J., J. Biol. Chem. 263, 7458 až 7460 (1988)). Mikrosomová frakce se může uschovávat při –70 °C po dobu 2 měsíců bez významné ztráty aktivity.

Průkaz aktivity systému glukóza–6–fosfatáza byl proveden, jak uvedeno v literatuře (Arion, W.J. v Methods Enzymol. 174, Academic Press 1989, str. 58 až 67) stanovením fosfátu uvolněného ze systému glukóza–6–fosfát. 0,1 ml testovacího vzorku obsahovalo glukózu–6–fosfát (1 mmol/l), testovanou látku, 0,1 mg mikrosomové frakce a 100 mmol/l pufru HEPES (4–(2–hydroxyethyl)piperazin–1–ethansulfonová kyselina), pH 7. Reakce byla nastartována přídavkem enzymu. Po uplynutí 20 minut při teplotě místnosti byla reakce zastavena přídavkem 0,2 ml fosfátového reagenčního činidla. Vzorek byl inkubován 30 minut při 37 °C, načež byla změřena

absorpce (A) modré barvy při 570 nm. Inhibiční účinnost testované látky vyplynuly ze srovnání s reakcí kontroly, která neobsahovala žádnou testovanou látku, podle vzorce

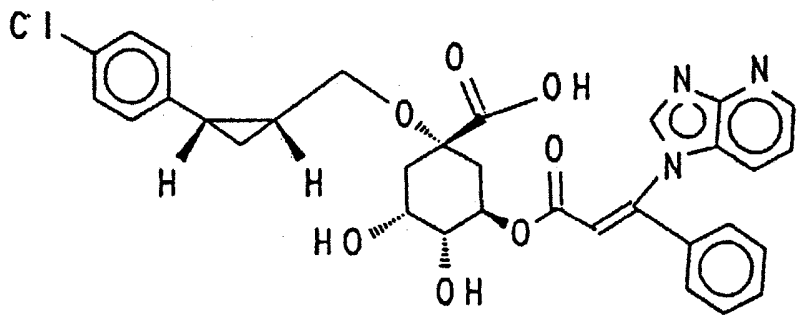
$$\text{Procento inhibice} = \frac{A(\text{kontroly}) - A(\text{testované látky})}{A(\text{kontroly})} \times 100$$

Pokud to bylo zapotřebí, byla inhibiční účinnost testované látky zjištěna jako funkce použité koncentrace testované látky a z toho byla vypočtena koncentrace pro 50% inhibici účinnosti enzymu (IC_{50}).

Pro dále uvedené sloučeniny byla stanovena hodnota IC_{50}:

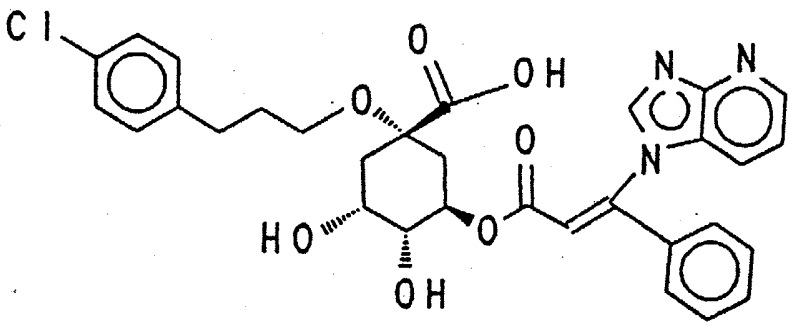
Příklad 1

IC_{50}



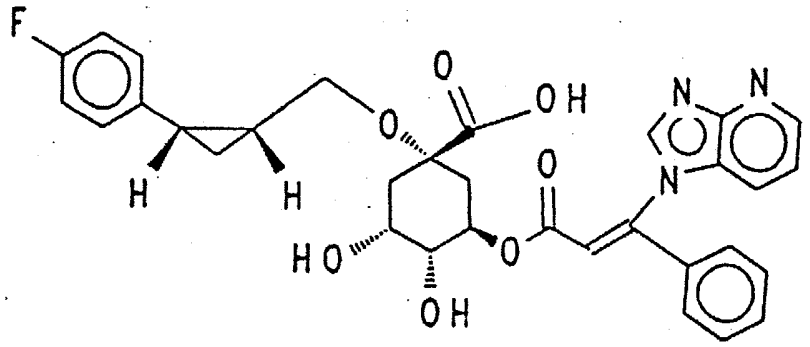
$2 \cdot 10^{-9}$ M

Příklad 2



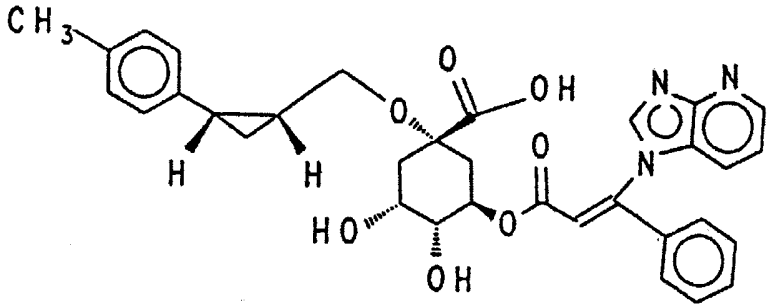
$13 \cdot 10^{-8}$ M

Příklad 3



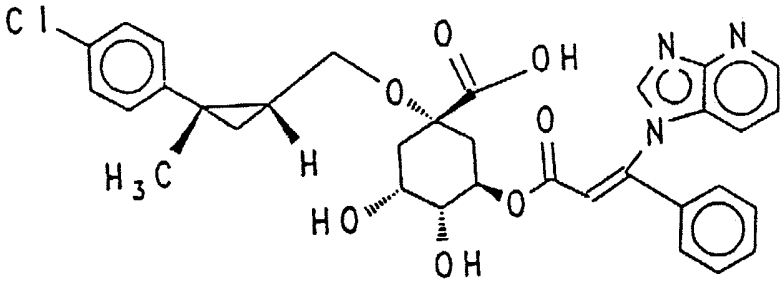
$4 . 10^{-9}$ M

Příklad 4



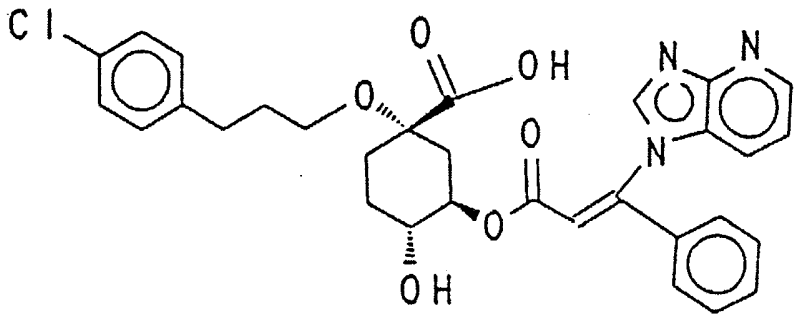
$6 . 10^{-9}$ M

Příklad 5



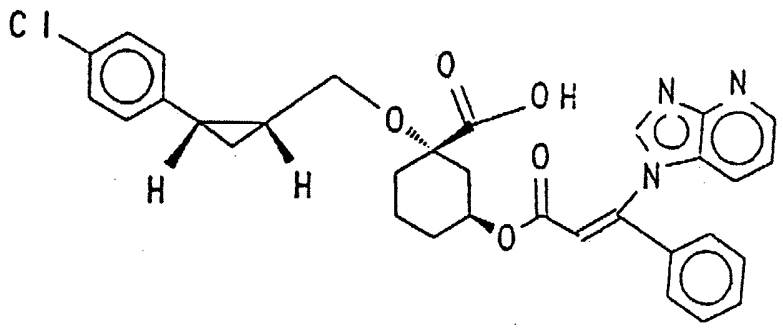
$3 . 10^{-9}$ M

Příklad 6



$1,0 . 10^{-9}$ M

Příklad 7



$4 \cdot 10^{-8}$ M

Sloučeniny podle vynálezu představují tedy selekční sloučeniny ze sloučenin nárokovaných v EP–A–0 587 088.

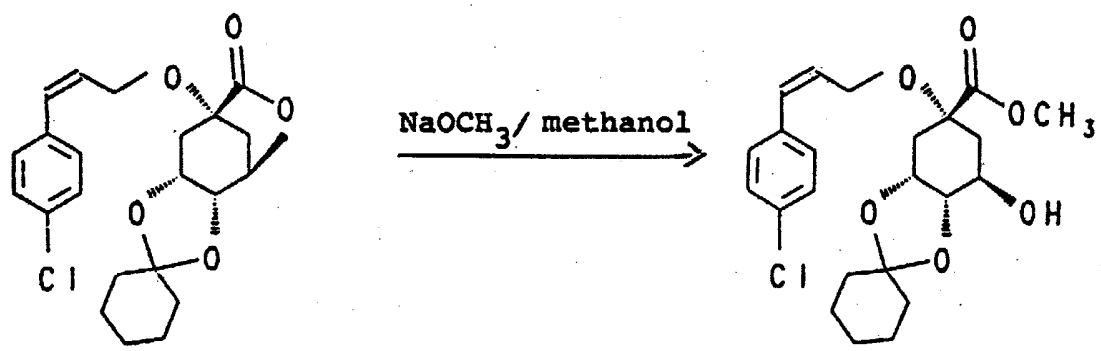
Výroba sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se provádí analogicky se způsobem popsaným v EP–A–0 587 088, přičemž v případě R^2 = O–C_3–C_5cykloalkyl(R^{11}) s výhodou analogicky se způsobem výroby výchozí produktu navrženého v německém patentové přihlášce P 44 13 402.9.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1. Výroba výchozího produktu 1e

Stupeň a:

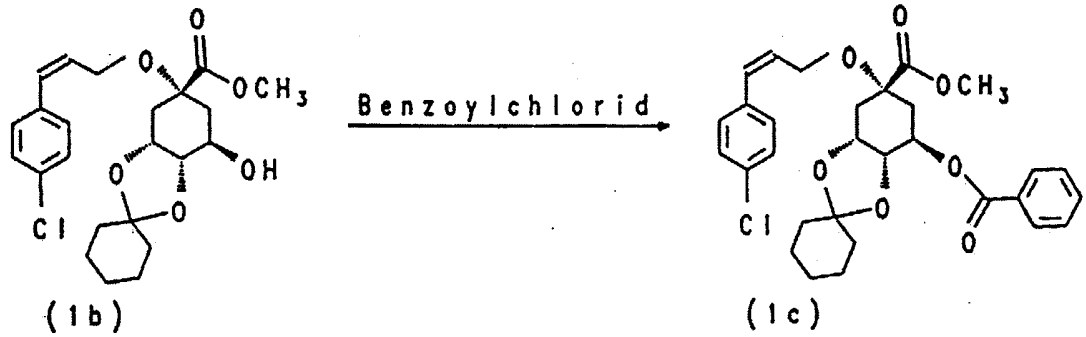


(1a) (1b)

Do roztoku 5 l bezvodého methanolu a 1,5 l bezvodého tetrahydrofuranu se přidalo po částech pod atmosférou argonu při teplotě místnosti 2,95 g (0,0985 mol) 80% hydridu sodného. Poté se přidala rovněž při teplotě místnosti sloučenina 1 (viz EP–A–0 587 088) ve formě pevného produktu. Po 3 až 4 hodinách se získal čirý roztok, ke kterému se přidalo 6 g ledové kyseliny octové (pH~5) a potom po částech 2 l vody. Vytvořila se vločkovitá sraženina nezreagovaného laktonu, která se dala bez problémů odfiltrovat (znovuzískání eduktu). Pak se filtrát zahušťoval tak dlouho, až se vytvořila hustá, bílá sraženina. Po ochlazení ledem se sraženina odsála a promyla se ledovou směsí methanolu s vodou v poměru 1 : 1.

Po vysušení sraženiny při 100 Pa a 40 °C se získalo 370 g (86 %) sloučeniny 1 b ve formě bezbarvého pevného produktu o teplotě tání 102 až 104 °C.

Stupeň b:



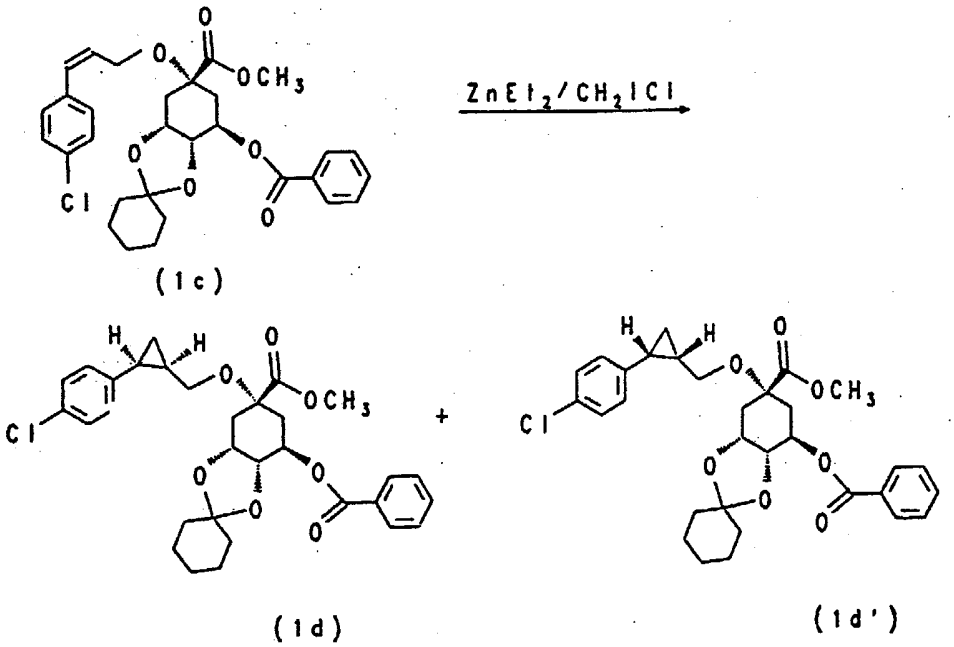
(1b) (1c)

V 1,3 l bezvodého dichlormethanu se rozpustilo 384 g (0,879 mol) alkoholu 1b ze stupně a. Potom se přidalo 10,74 g (0,0879 mol) 4–dimethylaminopyridinu jakož i 364,8 ml (2,637 mol) bezvodého trienylaminu. Roztok se ochladil na 0 až 10 °C a po kapkách se přidalo 164,7 ml (1,418 mol) benzoylchloridu, rozpuštěného v 350 ml bezvodého dichlormethanu. Po 4 hodinách při teplotě místnosti byly přítomny již jen stopy eduktu. Chromatografie na tenké vrstvě: směs ethylacetátu s cyklohexanem v poměru 1 : 2.

Reakční produkt se vnesl na směs 1,5 l vody, 400 g chloridu amonného a 1 l ledu, načež se extrahoval dvakrát dichlormethanem, promyl se jednou nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu a spojené organické fáze se vysušily síranem sodným. Po zahuštění se zbytek nechal vykrystalovat z isopropanolu.

Získalo se 437 g (91,9 %) produktu 1c o teplotě tání 104 až 107 °C.

Stupeň c:



(1c)

(1d) + (1d')

5 : 1

Po krystalizaci	>98	:	<2

K 2 l bezvodého dichlorethanu** se při 0 °C pod atmosférou argonu přitlačilo z ocelové bomby pomocí ocelové kanyly 80,5 ml (0,785 mol) čistého diethylzinku.

Pak se při 0 až 10 °C přikapalo 114,4 ml (1,57 mol) chlorjodmethanu, vzniklá suspenze se míchala 30 minut a pak se po kapkách přidalo 169,89 g (0,314 mol) olefinu 1c ze stupně b, rozpuštěného v 500 ml bezvodého dichlorethanu. Po 1 hodině při teplotě 0 až 10 °C se reakční směs ohřála na teplotu místnosti a míchala se další 3 hodiny při teplotě místnosti.

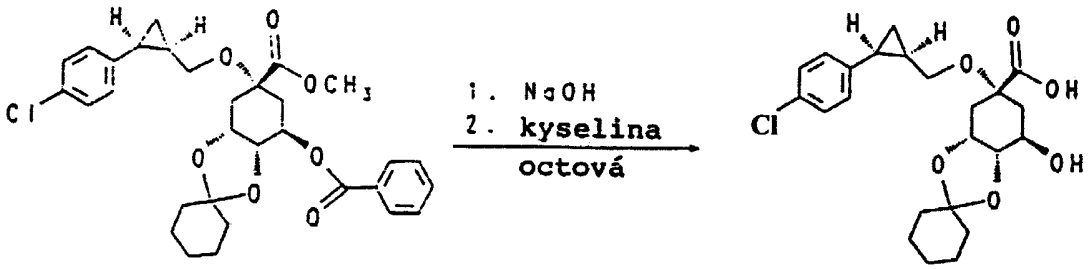
Reakční směs se vlila pomalu pod atmosférou dusíku do roztoku 300 g chloridu amonného a 1,5 l ledové vody a extrahovala se dichlormethanem. Spojené organické fáze se vytřepaly nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušily se síranem sodným.

Pak se větší část rozpouštědla oddestilovala ve vakuu a zředila se izopropanolem, načež se rozpouštědlo dále oddestilovalo, až vypadla hustá sraženina. Tato sraženina se odsála a nechala se překrystalovat dvakrát z isopropanolu. Získalo se 109,8 g (63 %) sloučeniny 1d s DE > 98 %. Teplota tání 143 až 144 °C.

* místo čistého diethylzinku může být též použit 1 molární roztok v toluenu (Aldrich)

** místo dichlorethanu byla použita i jiná inertní rozpouštědla (dichlormethan, toluen, tetrahydrofuran)

Stupeň d

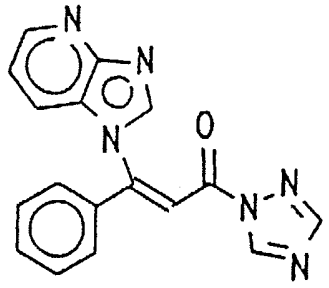


(1d) (1e)

V 1200 ml dioxanu se rozpustilo 99 g (0,178 mol) sloučeniny 1d ze stupně c a k roztoku se přidalo 890 ml 2N louhu sodného. Suspenze se zahřívala 2 hodiny na 80 °C.

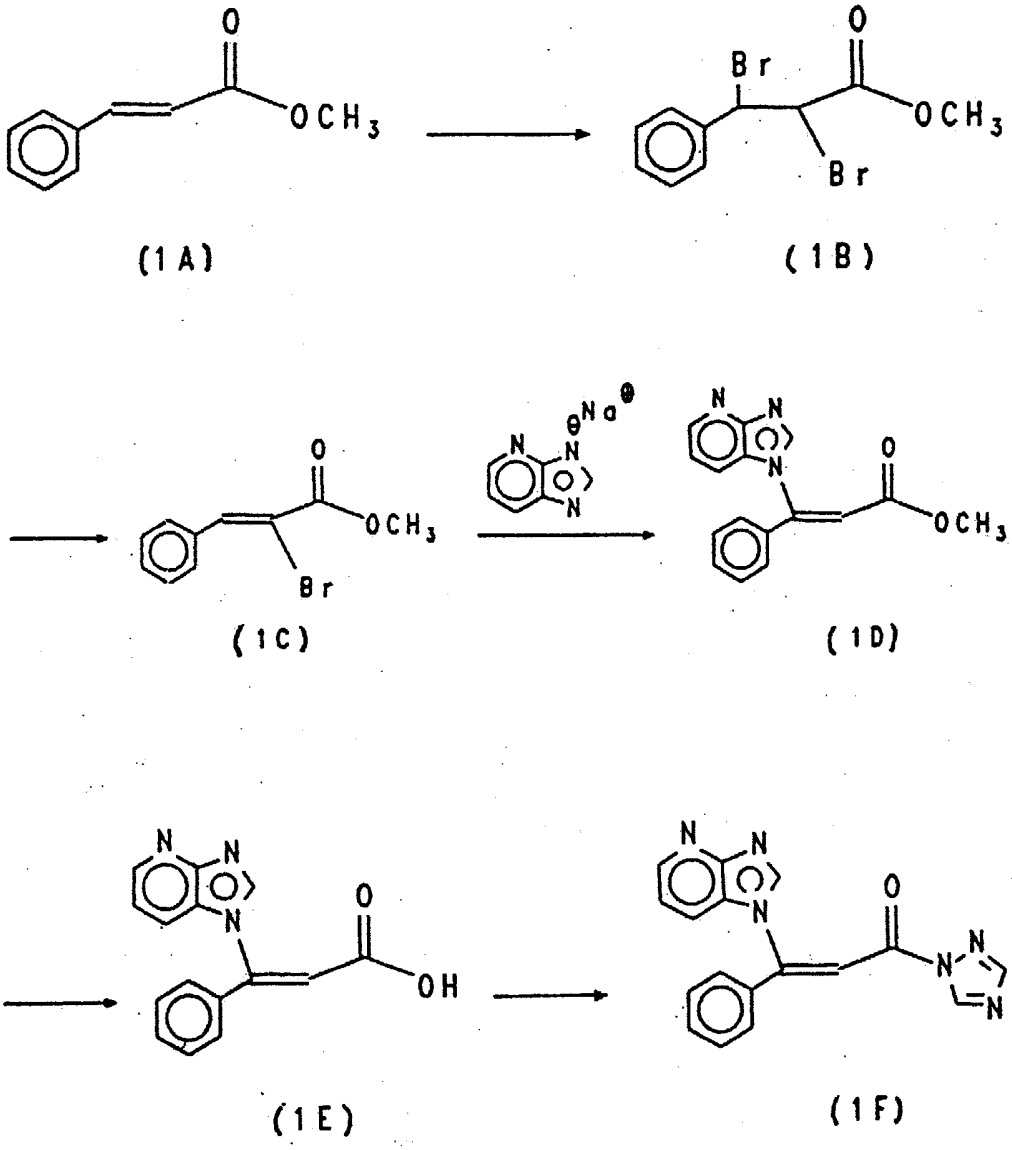
Reakční roztok se ochladil asi na 10 °C a přidalo se k němu pomalu po kapkách 228 ml (2 mol) polokoncentrované kyseliny octové (pH 5 až 6). Potom se roztok nechal tak dlouho rotovat, až se objevil první zákal. Tento koncentrát se vliv za současného intenzivního míchání asi na 1500 vody, ze které po 10 minutách míchání vypadla krystalická sraženina. Tato sraženina se odsála a vysušila se ve vakuu při 22 °C a 0,05 MPa. Získalo se 82,2 g sloučeniny 1e.

2. Výroba výchozího produktu vzorce 1F



(1F)

se provádí analogicky s údaji v EP–A–0 587 088 podle následujícího reakčního schématu:



Znázornění 1B a 1A:

162 g (1 mol) 1A se rozpustí v 400 nl dichlormethanu. Po kapkách se při 0 až 15 °C přidá 31,4 nl bromu. Míchá se 2 hodiny při 15 °C a odpaří se ve vakuu. Získá se 261 g 1B ve formě bezbarvého pevného produktu.

Znázornění 1D z 1B:

Směs 50 g methylesteru kyseliny 2,3–dibrom–3–fonylpropanové 1B, 100 ml triethylaminu a 500 ml toluenu se zahřívá 1 hodinu k varu, načež se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu a takto získaná kyselina α–bromskořicová 1C se použije dále bez čištění. K suspenzi 4,7 g hydridu sodného (80% v minerálním oleji) ve 100 ml bezvodého N,N–dimethylformamidu se přidá po kapkách 0,2 mol imidazopyridinu, rozpuštěného v 150 ml bezvodého N,N–dimethylformamidu, přičemž se suspenze současně míchá. Teplota směsi se přitom udržuje chlazením ledem na teplotě 35 °C. Po ukončeném přidávání se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Dříve připravená kyselina α–bromskořicová se rozpustí v 200 ml bezvodého N,N–dimethylformamidu a za současného chlazení ledem se za současného míchání přidá roztok sodné soli azolu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá 10,8 ml ledové kyseliny octové, směs se smíchá s 1,5 l ledové vody, extrahuje se několikrát ethylacetátem a organická fáze se promyjí vodou. Organická fáze se vysuší, odpaří ve vakuu a odparek se nechá vykrystalovat ethylacetátu. Získá se 37 g 1D ve formě světležlutých krystalů.

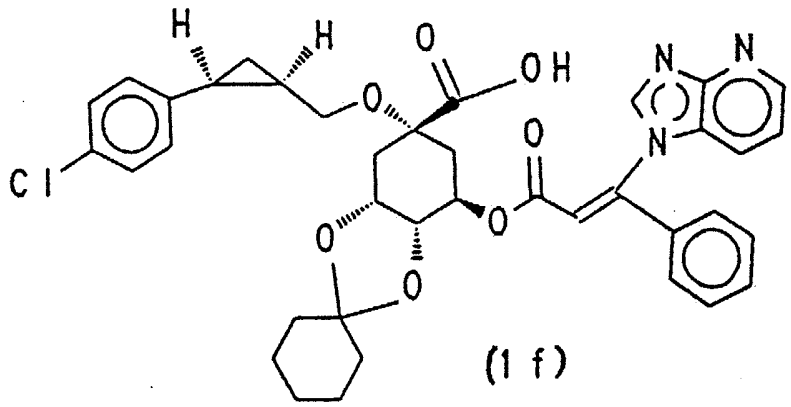
Znázornění 1E z 1D:

V 200 ml methanolu se rozpustilo 27 g (0,097 mol) 1D. Přidalo se 100 ml 2,5 N hydroxidu sodného. Tento roztok se míchá 12 hodin při 22 °C. Pak se přidá po kapkách 200 ml 2 N kyseliny octové. Vyloučená sraženina se odsála a promyla se ethylacetátem. Získá se 22 g 1E ve formě pevné látky.

Znázornění 1F z 1E:

V 170 ml dimethylformamidu se rozpustilo 9,2 g (34,7 mmol) 1E a při 22 °C se přidalo 6,5 g (38,2 mmol) karbonyldietriazolu. Suspenze se zahřívala 1 hodinu na 50 až 60 °C a získal se čirý žlutý roztok 1F v dimethylformamidu, který se použil v následující reakci bez dalšího zpracování.

3. Výroba

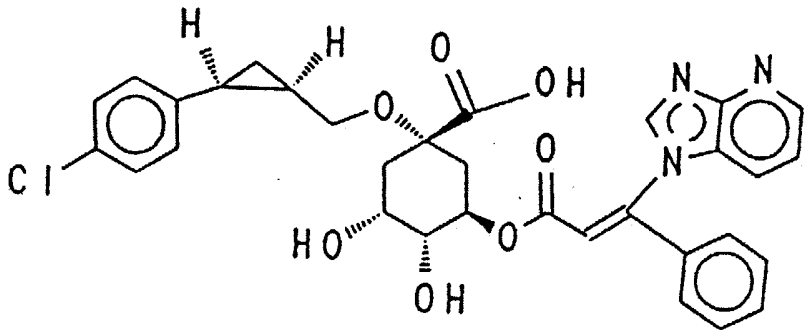


(1 f)

z 1e a 1F

V 200 ml bezvodého dimethylformamidu se rozpustí 10,1 g (23,1 mmol) 1e a při teplotě 0 až 5 °C se přidá 2,08 g 80% hydridu sodného. Vytvoří se suspenze sodné soli, ke které se při 0 až 5 °C přidá po kapkách 1,5 ekvivalentu roztoku 1F. Po 1 hodině se reakční roztok vnese na 2N kyselinu octovou. Extrahuje se ethylacetátem a spojené organické fáze se vysuší síranem sodným. Po odpaření ve vakuu se odparek vyčistí chromatografií na silikagelu s použitím směsi ethylacetátu, n–heptanu, methanolu a ledové kyseliny octové v poměru 8 : 10 : 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se 5,6 g (8,19 mol) 1f ve formě bezbarvého viskózního oleje.

4. Výroba sloučeniny 1



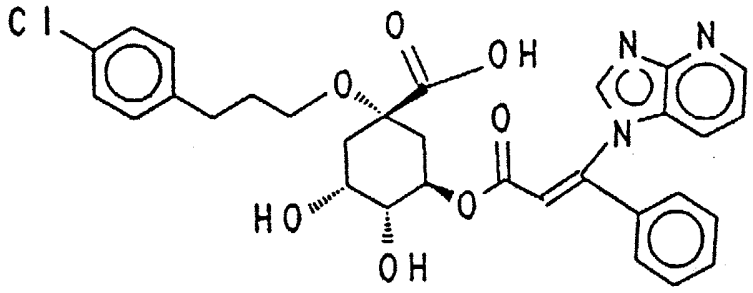
(1)

Znázornění 1 z 1f:

V 300 ml dioxanu se rozpustí 21 g 1f a přidá se 75 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Tento roztok se zahřívá 2 1/2 hodiny na 50 až 60 °C a pak se zase ochladí na 20 °C. Potom se přidá po kapkách 135 ml 1 N louhu sodného (pH 3). Dioxan se oddestiluje ve vakuu a získá se vodná suspenze. Sraženina se odsaje. Získá se 13,8 g 1 ve formě bezbarvého pevného produktu o teplotě tání 158 až 160 °C.

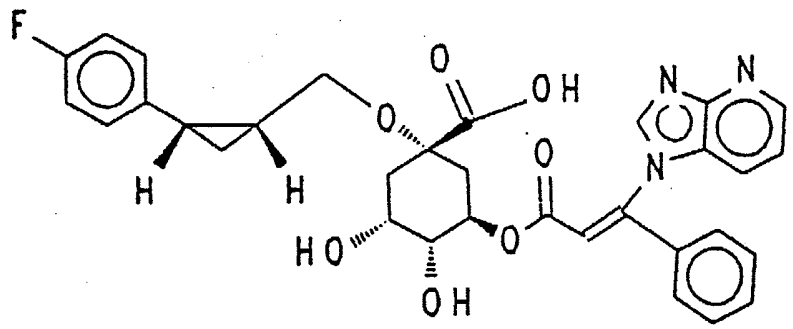
Analogicky se vyrobí následující sloučeniny.

Příklad 2



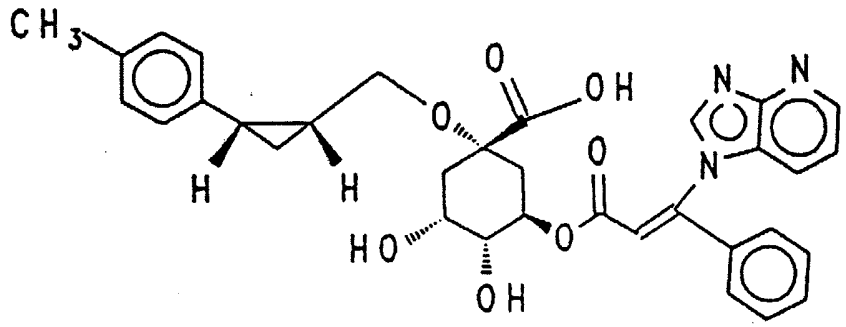
MS: m/z = 592 ($M+H^+$)

Příklad 3



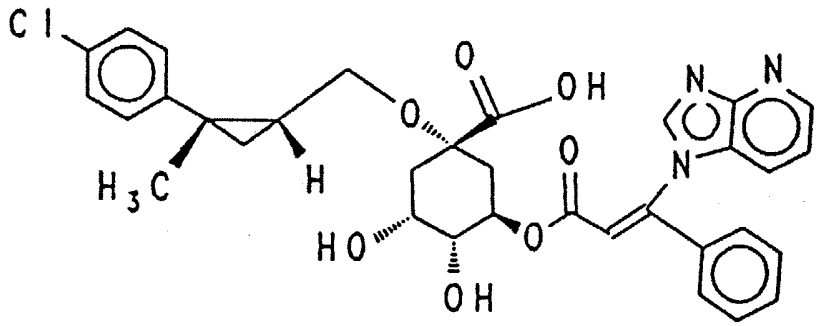
Teplota tání: 132 až 135 °C

Příklad 4



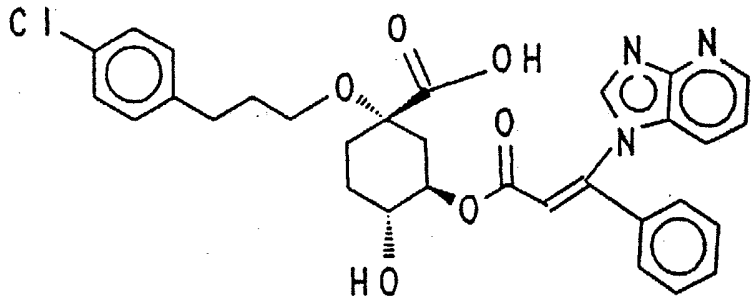
MS: m/z = 583 ($M+H^+$)

Příklad 5



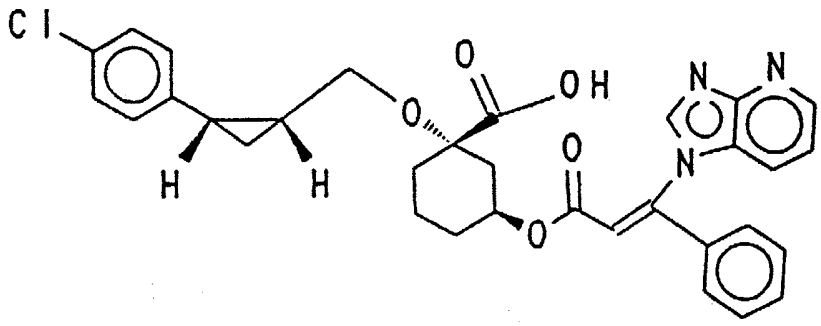
MS: m/z = 618 ($M+H^+$)

Příklad 6



m/z = 576 ($M+H^+$)

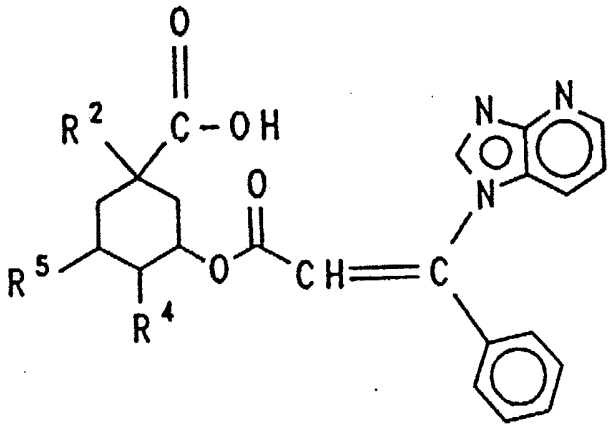
Příklad 7



m/z = 572 ($M+H^+$)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty cyklohexanu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R^2 představuje skupinu O–C_3–C_5alkyl(R^{11}), přičemž alkylová část má přímý řetězec, je rozvětvená nebo cyklická a

R^{11} představuje fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována v poloze 4 atomem fluoru, atomem chloru nebo methylovou skupinou, a

R^4 a R^5 mají stejný nebo rozdílný význam a znamenají atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

2. Deriváty cyklohexanu obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití k léčení nemocí, spojených se zvýšenou aktivitou systému glukóza–6–fosfatáza.

3. Deriváty cyklohexanu obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití k léčení nemocí, spojených se zvýšenou produkcí glukózy v játrech.

4. Deriváty cyklohexanu obecného vzorce I podle nároku 1 k léčení cukrovky typu II, tj. cukrovky nezávislé na inzulinu nebo stařecké cukrovky.

5. Použití sloučenin podle nároku 1 pro výrobu léčiv k léčení cukrovky typu II a jiných nemocí, které se vyznačují zvýšeným vylučováním glukózy z jater nebo zvýšenou aktivitou systému glukóza–6–fosfatáza.

6. Léčivo, **vyznačující se tím**, že obsahuje derivát cyklohexanu podle nároku 1.

Konec dokumentu