



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20041161 A2

HR P20041161 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 C 275/54
A 61 P 3/10
A 61 K 31/17
A 61 K 31/19

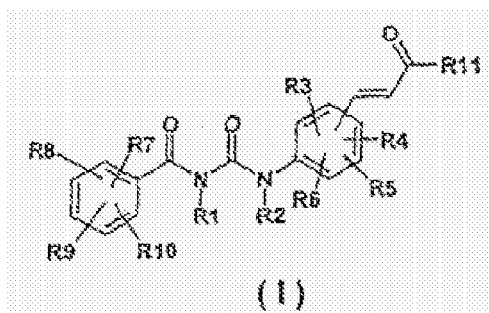
(21) Broj prijave u HR: P20041161A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 06.12.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP03/05355
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.05.2003.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/104188
Datum međunarodne objave: 18.12.2003.

(31) Broj prve prijave: 102 25 635.7 (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.06.2002. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, DE
(72) Izumitelji: Karl Schoenafinger, Holunderweg 8, 83755 Alzenau, DE
Elisabeth Defossa, Scheidgraben 10, 65510 Idstein, DE
Dieter Kadereit, Johann Strauss Strasse 18a, 65779 Kelkheim, DE
Erich Von Roedern, Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim, DE
Thomas Klabunde, Liederbacher Strasse 1, 65929 Frankfurt, DE
Hans-Joerg Burger, 8 Lawndale Avenue, Morristown, 07960 NJ, US
Andreas Herling, Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg, DE
Karl, Ulrich Wendt, Wolfgangstrasse 21, 60433 Frankfurt, DE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: DERIVATI N-BENZOILUREIDO-CIMETNE KISELINE, POSTUPAK ZA NJIHOVU PROIZVODNJU I NJIHOVA UPOTREBA

(57) Sažetak: Izum se odnosi na derivate N-benzoilureidocimetne kiseline formule (I),



u kojoj radikali R1-R11 imaju značenja navedena u patentnim zahtjevima, na njihove fiziološki prihvatljive soli kao i na postupke za njihovu proizvodnju. Ovi spojevi su prikladni, na primjer, kao antidijabetici.

HR P20041161 A2

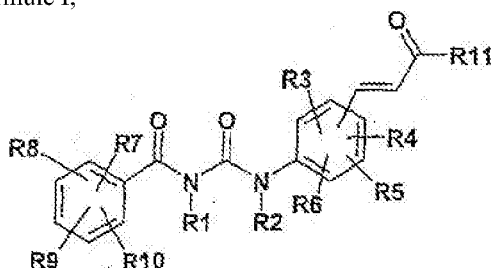
OPIS IZUMA

Izum se odnosi na derivate N-benzoilureido-cimetne kiseline kao i njihove fiziološki podnošljive soli i na fiziološki funkcionalne derivate.

U EP 0 193 249 (Duphar) su opisani derivati acil-karboksifenil-uree s antitumorskim djelovanjem.

Izum se temelji na zadatku da se osiguraju spojevi s kojima je moguća prevencija i liječenje tipa 2 dijabetesa. K tome, ti spojevi moraju uzrokovati i značajno smanjenje količine šećera u krvi.

Izum se stoga odnosi na spojeve formule I,



I

u kojoj

R7, R8, R9, R10 međusobno neovisno predstavljaju H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, O-SO₂-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

R1, R2 su međusobno neovisno H, (C₁-C₆)-alkil, pri čemu alkil može biti supstituiran s OH, O-(C₁-C₄)-alkilom, NH₂, NH(C₁-C₄)-alkilom, N(C₁-C₆)-alkil]₂, ili su oni O-(C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, COO-(C₁-C₆)-alkil, (C₁-C₆)-alkilen-COOH, (C₁-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil;

R3, R4, R5, R6 su međusobno neovisno H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil ili (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, OR12, COOR12 ili N(R16)(R17);

R11 je OR12 ili N(R18)(R19);

R12 je H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, OH ili O-(C₁-C₄)-alkilom;

R13 i R14 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R13 i R14 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten, koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti do trostruko supstituiran s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R16 i R17 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili sa CONH₂;

ili radikali R16 i R17 s dušikovim atomom na koji su oni povezan tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti do trostruko supstituiran s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R18, R19 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R18 i R19 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti do trostruko supstituiran s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R22 i R23 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R22 i R23 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten, koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti do trostruko supstituiran s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20) (R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R15 je (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, NH₂, NH(C₁-C₄)-alkilom, N[(C₁-C₄)-alkil]₂, OH, O-(C₁-C₄)-alkilom, O-(C₂-C₄)-alkenilom, O-CO-(C₁-C₄)-alkilom, ili je on COOR12, CON(R13)(R14), heteroaril, (C₆-C₁₀)-aril, (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu heteroaril i aril mogu biti supstituirani s O-(C₁-C₄)-alkilom, F ili Cl, i pri čemu alkil može biti višestruko supstituiran s F;

R20 i R21 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

Prednost imaju spojevi formule 1, u kojoj

R7, R8, R9, R10 međusobno neovisne predstavljaju H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, O-SO₂-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

R1 i R2 su H;

R3, R4, R5, R6 su međusobno neovisno H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil ili (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, OR12, COOR12 ili N(R16)(R17);

R11 je OR12 ili N(R18)(R19);

R12 je H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, OH ili O-(C₁-C₄)-alkilom;

R13, R14 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R13 i R14 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran do trostruko s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20) (R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R16, R17 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R16 i R17 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran do trostruko s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R18, R19 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkil ili CONH₂;

ili radikali R18 i R19 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten, koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran do trostruko s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R22 i R23 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkil ili CONH₂;

ili radikali R22 i R23 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran do trostruko s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R15 je (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, NH₂, NH(C₁-C₄)-alkilom, N[(C₁-C₄)-alkil]₂, OH, O-(C₁-C₆)-alkilom, O-(C₂-C₄)-alkenilom, O-CO-(C₁-C₄)-alkilom, ili je on COOR12, CON(R13)(R14), heteroaril, (C₆-C₁₀)-aril, (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu heteroaril i aril mogu biti supstituirani s O-(C₁-C₄)-alkilom, F ili Cl, i pri čemu alkil može biti višestruko supstituiran s F;

R20 i R21 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten

može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

- 5 Sasvim posebnu prednost imaju spojevi formule I u kojoj jedan ili više radikala imaju slijedeća značenja:
 R7, R8, R9, R10 su međusobno neovisno H, F ili Cl;
 R1, R2, R6 su H;
 R3, R4, R5, R6 su međusobno neovisno H, Cl, COOH, COO-(C₁-C₄)-alkil ili NHCOR15;
 R11 je OR12, N(R18)(R19);
 10 R12 je H ili (C₁-C₄)-alkil;
 R18, R19 su H ili (C₁-C₄)-alkil;
 R15 je (C₁-C₄)-alkil, pri čemu alkil može biti supstituiran sa COOH, ili je on COOH;
 kao i njihove fiziološki podnošljive soli.
- 15 Alkilni ostaci u supstituentima R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22 ili R23 mogu imati ravan lanac ili mogu biti razgranati.

Radikali ili supstituenti se mogu pojaviti višestruko u spojevima formule I, kao na primjer O-R12, i svi oni mogu imati međusobno neovisno navedena značenja i mogu biti jednaki ili različiti.

- 20 Izum se odnosi na spojeve formule I u obliku njihovih racemata, racemičnih smjesa i čistih enantiomera kao i na njihove diastereomere i njihove smjese.

- 25 Farmaceutski podnošljive soli su zbog njihove više topivosti u vodi u usporedbi s polaznim, odnosno bazičnim spojevima posebno prikladne za medicinsku primjenu. Te soli moraju imati farmaceutski podnošljiv anion ili kation. Prikladne farmaceutski podnošljive kiselinske adicijske soli spojeva prema izumu su soli s anorganskim kiselinama, kao što je solna kiselina, bromovodična, fosforna, meta-fosforna, dušična i sumporna kiselina, kao i s organskim kiselinama, kao što su npr. octena kiselina, benzol-sulfonska, benzojeva, limunska, etansulfonska, fumarna, glukonska, glikolna, isetionska, mliječna, laktobionska, maleinska, jabučna, metansulfonska, jantarna, p-toluol-sulfonska i vinska kiselina.

- 30 Prikladne farmaceutski podnošljive bazične soli su amonijeve soli, soli alkaljskih metala (kao natrijeve i kalijeve soli), zemno alkaljske soli (kao soli magnezija i kalcija), soli trometamola (2-amino-2-hidroksimetil-1,3-propandiol), dietanolamina, lizina ili etilendiamina.

- 35 Soli s farmaceutski nepodnošljivim anionom, kao što je na primjer trifluoracetat, spadaju također u opseg izuma kao korisni međuproizvodi za pripravu ili čišćenje farmaceutski podnošljivih soli i/ili za upotrebu u neterapeutske svrhe, na primjer za in-vitro primjenu.

- 40 Pojam "fiziološki funkcionalan derivat", koji se ovdje rabi, znači svaki fiziološki podnošljiv derivat spoja formule I prema izumu, npr. ester, koji, kod davanja sisavcu, npr. čovjeku, može (izravno ili posredno) dati spoj formule I ili njegov aktivan metabolit.

- U fiziološki funkcionalne derivate spadaju također predlijekovi spojeva prema izumu, kako su opisani na primjer u H. Okada et al., Chem. Pharm. Bul. 1994, 42, 57-61. Takovi predlijekovi se mogu in vivo metabolizirati u spoj prema izumu. Ti predlijekovi sami mogu ili ne moraju biti učinkoviti.

- 45 Spojevi prema izumu mogu također postojati u različitim polimornim oblicima, npr. kao amorfni i kristalinični polimorni oblici. Svi polimorni oblici spojeva prema izumu spadaju u opseg izuma i oni predstavljaju daljnji aspekt izuma.

- 50 Nadalje, svako pozivanje na "spoj(eve) formule I" odnosi se na spoj(eve) formule I kako su prethodno opisani, kao i na njihove soli, solvate i fiziološki funkcionalne derivate kako su ovdje opisani.

Spoj(evi) formule (I) mogu se također dati u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima.

- 55 Količina spoja formule I, koja je potrebna za postizanje željenog biološkog učinka, ovisi o nizu faktora, npr. o specifičnom odabranom spoju, predviđenoj upotrebi, načinu davanja i o kliničkom stanju pacijenta. Općenito, dnevna doza je u području od 0,3 mg do 100 mg (tipično od 3 mg do 50 mg) po danu i po kilogramu tjelesne težine, npr. 3-10 mg/kg/dnevno. Intravenska doza može biti npr. u području od 0,3 mg do 1,0 mg/kg, koja se može dati prikladno kao infuzija od 10 ng do 100 ng po kilogramu u minuti. Prikladne infuzijske otopine za tu svrhu mogu sadržavati npr. od 0,1 ng do 10 mg, tipično od 1 ng do 10 mg po mililitri. Pojedinačne doze mogu sadržavati npr. od 1 mg do 10 g aktivne tvari. Time ampule za injekcije mogu sadržavati na primjer od 1 mg do 100 mg, a oralne formulacije pojedinačnih doza,

kao što su na primjer tablete ili kapsule, mogu sadržavati na primjer od 1,0 do 1000 mg, tipično od 10 do 600 mg. Za terapiju gore navedenih stanja spojevi formule I mogu se upotrijebiti sami kao takovi, međutim oni se daju ponajprije u obliku farmaceutskih sastava s podnošljivim nosačem. Nosač mora biti naravno podnošljiv u smislu da je kompatibilan s drugim sastojcima formulacije i da nije štetan za zdravlje pacijenta. Nosač može biti kruta tvar ili tekućina ili oboje i formulira se sa spojem ponajprije kao pojedinačna doza, na primjer kao tablete koje mogu sadržavati od 0,05% do 95 mas. % aktivne tvari. Također mogu biti prisutne i daljnje farmaceutski aktivne tvari, uključiv i daljnje spojeve formule I. Farmaceutski sastavi prema izumu mogu se proizvesti poznatim farmaceutskim postupcima, koji se uglavnom sastoje u tome da se sastojci pomiješaju s farmakološki podnošljivim nosačima i/ili pomoćnim tvarima.

Farmaceutski sastavi prema izumu su oni koji su prikladni za oralno, rektalno, površinsko, peroralno (npr. suplingvalno) i parenteralno (npr. supkutano, intra-muskularno, intradermalno ili intravensko) davanje, iako najprikladniji način davanja ovisi u svakom slučaju o vrsti i težini liječenog stanja i u svakom slučaju o vrsti upotrijebljenog spoja formule I. U opseg izuma također spadaju i formulacije u obliku dražeja i formulacije za usporeno oslobađanje u obliku dražeja. Prednost se daje formulacijama koje su otporne prema kiselini i želučanom soku. Prikladni premazi otporni na želučani sok obuhvaćaju celulozni acetatftalat, polivinil-acetatftalat, hidroksi-propilmetilcelulozni ftalat i anionske polimere metakrilne kiseline i metil ester metakrilne kiseline.

Prikladni farmaceutski spojevi za oralno davanje mogu biti u odvojenim jedinicama, kao što su na primjer kapsule, kapsule od hostije, pastile ili tablete, koje u svakom slučaju sadrže određenu količinu spoja formule I; kao prah ili granulati; kao otopine ili suspenzija u vodenoj ili nevodenoj tekućini; ili kao emulzija ulja u vodi ili vode u ulju. Ti sastavi mogu se proizvesti, kao što je već spomenuto, bilo kojim prikladnim farmaceutskim postupkom, koji obuhvaća jedan stupanj u kojem se aktivnu tvar dovede u dodir s nosačem (koji se može sastojati iz jednog ili više dodatnih sastojaka). Općenito, sastavi se mogu proizvesti jednolikim i homogenim miješanjem aktivne tvari s tekućim i/ili dobro usitnjenim krutim nosačem, nakon čega se, ako je potrebno, oblikuje proizvod. Tako se mogu proizvesti na primjer tablete, pri čemu se preša ili oblikuje prah ili granulati spoja, prema potrebi s jednim ili više dodatnih sastojaka. Isprešane tablete mogu se proizvesti na prikladnom stroju tabletiranjem spoja u slobodnom sipkom obliku, kao što je na primjer prah ili granulati, koji je prema potrebi pomiješan s vezivom, kliznim sredstvom, inertnim sredstvom za razrjeđivanje i/ili s jednim (ili više) površinski aktivnih/dispergirajućih sredstava. Oblikovane tablete mogu se proizvesti na prikladnom stroju oblikovanjem praškastog spoja navlaženog s inertnim tekućim sredstvom za razrjeđivanje.

Farmaceutski sastavi koji su prikladni za peroralno (suplingvalno) davanje obuhvaćaju pastile koje sadrže spoj formule I sa sredstvom za okus, obično saharozu i gumu arabiku ili tragan, i pastile, koje sadrže spoj u inertoj osnovi kao što je želatina i glicerol ili saharoza i guma arabika.

Prikladni farmaceutski sastavi za parenteralno davanje obuhvaćaju ponajprije sterilne vodene pripravke spoja formule I, koji su ponajprije izotonični s krvi predviđenog primaoca. Ti pripravci se daju ponajprije intravenski, iako se davanje može provesti također i supkutano, intra-muskularno ili intradermalno kao injekcija. Ti pripravci se mogu proizvesti ponajprije tako da se spoj pomiješa s vodom i dobivenu otopinu se sterilizira i učini izotoničnom s krvi. Injekcijski sastavi prema izumu sadrže općenito od 0,1 do 5 mas. % aktivnog spoja.

Prikladni farmaceutski sastavi za rektalno davanje su ponajprije u obliku čepića s pojedinačnom dozom. Oni se mogu proizvesti tako da se spoj formule I pomiješa s jednim ili više uobičajenih krutih nosača kao što je na primjer kakao maslac i nastalu smjesu se oblikuje u kalupu.

Prikladni farmaceutski sastavi za površinsku primjenu na koži su ponajprije u obliku masti, kreme, losiona, paste, spreja, aerosola ili ulja. Kao nosači se mogu upotrijebiti vazelin, lanolin, polietilenglikol, alkoholi i kombinacije od dvije ili više tih tvari. Aktivna tvar je općenito prisutna koncentracijom od 0,1 do 15 mas. % sastava, na primjer od 0,5 do 2%.

Moguće je također i transdermalno davanje. Prikladni farmaceutski sastavi za transdermalnu primjenu mogu biti u obliku pojedinačnih flastera koji su prikladni za dugotrajan tijesan dodir s epidermom pacijenta. Takovi flasteri sadrže na prikladan način aktivnu tvar u prema potrebi puferiranoj vodenoj otopini, otopljeni i/ili dispergirani u ljepljivom sredstvu ili dispergirani u polimeru. Prikladna koncentracija aktivne tvari je približno 1 % do 35%, ponajprije približno 3% do 15%. Kao posebna mogućnost, aktivnu tvar se može osloboditi elektro-transportom ili iontoforezom, kako je opisano, na primjer, u *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Kao daljnje aktivne tvari za kombinirane pripravke prikladni su:

Svi antidiabetici, koji su navedeni u Roten Liste 2001, poglavlje 12. Oni se mogu kombinirati sa spojevima formule I posebno zbog poboljšanja sinergističkog učinka. Davanje kombinacije aktivnih tvari može se provesti davanjem pacijentu odvojenih aktivnih tvari ili u obliku kombiniranog pripravka, pri čemu u jednom farmaceutskom pripravku može biti više aktivnih tvari. Većina dolje navedenih aktivnih tvari opisana je u *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

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

- 5 Oralno učinkovite hipoglikemijske aktivne tvari obuhvaćaju ponajprije sulfonilfuree, biguanidine, meglitinide, oksadiazolidindione, tiazolidindione, inhibitore glukozidaze, antagoniste glukagona, GLP-1 agoniste, sredstva za otvaranje kalijevog kanala, kao npr. sva sredstva koja su opisana u WO 97/26265 i WO 99/03861 tvrtke Novo Nordisk A/S, inzulinske sensibilizatore, inhibitore jetrenih enzima, koji djeluju na stimulaciju glukoneogeneze i/ili glikogenolizu, modulare vezanja glukoze, spojeve koji mijenjaju metabolizam masti, kao antihiperlipidemijske
- 10 aktivne tvari i antilipidemijske aktivne tvari, spojeve koji ograničavaju uzimanje hrane, PPAR i PXR agoniste i aktivne tvari koje djeluju na kalijev kanal beta stanica koji je ovisan o ATP.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom HMGCoA reduktaze kao što je simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin.

15 U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom resorpcije holesterina, kao što je npr. ezetimib, tikvezid, pamakvezid.

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

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

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

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s fibratom, kao što su npr. fenofibrat, klofibrat, bezafibrat.

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

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

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

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

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji sa sredstvom koje inducira LDL receptor (vidi US 6,342,512), kao što je npr. HMR1171, HMR1586.

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

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

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

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

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

60

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s lipoprotein(a) antagonistom, kao što je npr. C₁.1027 ili nikotinska kiselina.

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

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

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

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s biguanidom, kao što je npr. metformin.

Takoder, u jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s meglitinidom, kao što je npr. repaglinid.

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s tiazolidindionom, kao što su npr. troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon ili spojevi koji su opisani u WO 97/41097 od tvrtke Dr. Reddy's Research Foundation, posebno 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-okso-2-kinazolinilmetoksi)-fenil]metil]-2,4-tiazolidindion. U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s inhibitorom α -glukosidaze, kao što je npr. miglitol ili akarboza.

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

U jednom izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji s više od jednog od gore navedenih spojeva, npr. u kombinaciji s jednom sulfonilureom i metforminom, s jednom sulfonilureom i akarbozom, s repaglinidom i metforminom, inzulinom i s jednom sulfonilureom, s inzulinom i metforminom, s inzulinom i troglitazonom, s inzulinom i lovastatinom, itd.

U jednom daljnjem izvedbenom obliku izuma spojevi formule I daju se u kombinaciji sa CART modulatorima (vidi "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying u mice", Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33 (9), 554-558), NPY antagonistima, npr. naftalin-1-sulfonska kiselina-{4-[(4-amino-kinazolin-2-ilamino)-metil]-ciklo-heksilmetil}-amid hidrokloridom (CGP 71683A)), s MC4 agonistima (npr. 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-karbonska kiselina-[2-(3a-benzil-2-metil-3-okso-2,3,3a,4,6,7-heksahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-{4-klorfenil}-2-okso-etil]-amid; (WO 01/91752)), oreksin antagonistima (npr. 1-(2-metil-benzoksazol-6-il)-3-[1,5]-naftiridin-4-il-urea hidrokloridom (SB-334867-A)), H3-agonistima (3-ciklo heksil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-on oksalat (WO 00/63208)); TNF agonistima, CRF antagonistima (npr. [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amin (WO 00/66585)), CRF BP antagonistima (npr. urokortin), urokortin agonistima, β 3 agonistima (npr. 1-(4-klor-3-metansulfonil-metil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloksi)-etil-amino]-etanol hidroklorid (WO 01/ 83451)), MSH agonistima (agonisti hormona koji stimulira melanocite, CCK-A agonistima (npr. {2-[4-(4-klor-2,5-dimetoksi-fenil)-5-(2-cikloheksil-etil)-tiazol-2-il-karbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-octena kiselina tri-fluoracetat (WO 99/15525)); inhibitorima ponovnog vezanja serotonina (kao što je npr. deksfen-fluramin), s miješanim serotoninским i noradrenergnim spojevima (kao što je npr. WO 00/71549), 5HT agonistima kao što je npr. 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazin oksalat (WO 01/09111), bombesin agonistima, galanin antagonistima, hormonom rasta (kao što je npr. humani hormon rasta), sa spojevima koji oslobađaju hormon rasta terc-butil ester (6-benziloksi-1-(2-diizo-propilamino-etil-karbamoil)-3, 4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilne kiseline (WO 01/85695), TRH agonistima (vidi npr. EP 0 462 84), modulatorima nevezanog proteina 2 ili 3, leptin agonistima (vidi npr. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia, Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA agonistima (bromokriptin, dopreksin), inhibitorima lipaze, amilaze (kao što je npr. WO 00/40569), PPAR modulatorima (kao što je npr. WO 00/78312), RXR modulatorima ili TR- β -agonistima.

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

U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je deksamfetamin ili amfetamin.

U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je fenfluramin ili deksfenfluramin.

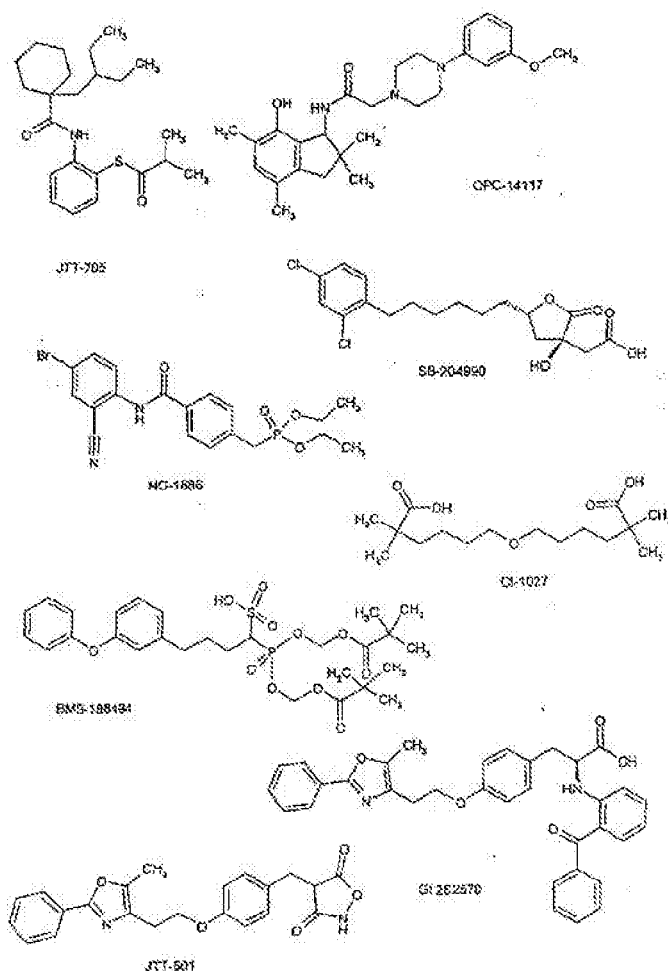
Takoder, u jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je sibutramin.

U jednom izvedbenom obliku daljnja aktivna tvar je orlistat.

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

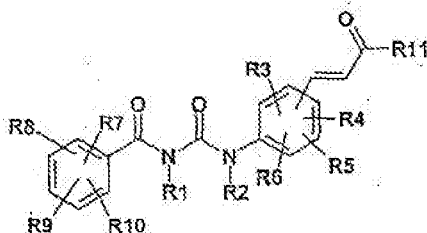
- 5 U jednom izvedbenom obliku spojevi formule I daju se u kombinaciji s balastnim tvarima, ponajprije s netopivim balastnim tvarima (vidi npr. Carob/Caromax (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesierolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6) . Karomaks je proizvod koji sadrži karob tvrtke Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Kombinacija s Caromax -om može se dati u pripravku ili odvojenim davanjem spoja formule I i Caromax -a. Pri tome,
- 10 Caromax se može dati također u obliku prehrambene namirnice, kao npr. u pecivima ili u pahuljicama.

Podrazumijeva se da svaka prikladna kombinacija spojeva prema izumu s jednim ili više gore navedenih spojeva i prema potrebi s jednom ili više drugih farmakološki učinkovitih tvari spada u opseg zaštite predloženog izuma.



- 15 Primjeri koji se daju u nastavku služe za objašnjenje izuma, međutim on se ne ograničava na njih.

Tablica 1: Primjeri formule I



Pr.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Spajan je	R11	MS*
1	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok.

2	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
3	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₃	6-H	C-2	OH	ok
4	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCOOH	6-H	C-2	OH	ok
5	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
6	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCO(CH ₂) ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
7	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OH	ok
8	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok
9	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok
10	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
11	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOCH ₃	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
12	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
13	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	N(CH ₃) ₂	ok
14	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	NH ₂	ok

* S podatkom "MS je ok" podrazumijeva se da je izmjeren maseni spektar ili HPLC/MS i u njemu je pronađena molna vršna vrijednost (molna masa + H⁺).

- 5 Spojevi formule I odlikuju se povoljnim učinkom na metabolizam šećera, oni posebno smanjuju količinu šećera u krvi i stoga su prikladni za liječenje tipa 2 dijabetesa. Ovi spojevi mogu se stoga upotrijebiti sami ili u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima koje snižuju šećer u krvi (antidijabeticima).

- 10 Spojevi formule I prikladni su nadalje za liječenje dijabetičnih kasnih oštećenja, kao što je npr. nefropatija, retinopatija, neuropatija kao i srčani infarkt, miokardijalni infarkt, bolesti začepljenja perifernih arterija, tromboze, arterioskleroza, sindrom X, debljine, upala, imunskih bolesti, autoimunskih bolesti, kao što je npr. AIDS, astme, osteoporoze, raka, psorijaze, Alzheimerove bolesti, šizofrenije i infekcijskih bolesti.

Učinkovitost spojeva ispitana je kako slijedi.

- 15 Ispitivanje aktivnosti glikogen fosforilaze

- Učinak spojeva na aktivnost aktivnog oblika glikogen fosforilaze (GPa) izmjeren je u obrnutom smjeru, praćenjem sinteze glikogena iz glukoza-1-fosfata pomoću utvrđivanja oslobađanja anorganskog fosfata. Sve reakcije su provedene po dva puta u mikrotitarskim pločicama s 96 jamica (Half Area Plates, Costar br. 3696), pri čemu je mjerena promjena apsorpcije zbog stvaranja reakcijskog proizvoda pri navedenoj valnoj duljini u Multiskan Ascent Elisa Reader-u (Lab Svstems, Finska). Za mjerenje enzimskog djelovanja GPa u obrnutom smjeru, primijenjeno je mjerenje pretvorbe glukoza 1-fosfata u glikogen i anorganski fosfat općom metodom koju su opisali Engers et al. (Engers H.D, Shechosky S., Madsen N.B., Can. J. Biochem 1970 Jul; 48(7):746-754) sa slijedećim modifikacijama. Humanu glikogen fosforilazu (na primjer s pribl. 0,76 mg proteina/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH) se otopi u otopini pufera E (25 mM β-glicerofosfata, pH 7,0, 1 mM EDTA i 1 mM ditiotreitola) i razrijedi se s puferom T (50 mM hepesa, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂·6H₂O) i doda se 5 mg/ml glikogena razrijeđenog na koncentraciju od 10 μg proteina/ml. Ispitne tvari se pripreve kao 10 mM otopine u DMSO i razrijede se na 50 μM s otopinom pufera T. U 10 μl te otopine doda se 10 μl 37,5 mM glukoze (otopljene u otopini pufera T i 5 mg/ml glikogena), te 10 μl otopine humane glikogen fosforilaze (10 μg proteina/ml) i 20 μl glukoza 1-fosfata, 2,5 g mM. Bazalna vrijednost aktivnosti glikogen fosforilaze u odsutnosti ispitne tvari utvrđena je dodatkom 10 μl otopine pufera T (0,1% DMSO). Smjesu se inkubira 4 0 minuta pri sobnoj temperaturi i oslobođeni anorganski fosfat se izmjeri općom metodom koju su opisali Drueckes et al. (Drueckes P., Schinzel R., Palm D., Anal. Biochem. 1995 Sep 1;230 (1) : 173-177) uz slijedeće modifikacije: u 50 μl enzimske smjese doda se 50 μl zaustavne otopine koja sadrži 7,3 mM amonijevog molibdata, 10,9 mM cinkovog acetata, 3,6% askorbinske kiseline i 0,9% SDS-a. Nakon inkubacije 60 minuta pri 45°C, izmjeri se apsorpciju pri 820 nm. Za određivanje pozadinske apsorpcije, u posebnu smjesu doda se zaustavnu otopinu neposredno nakon dodatka otopine glukoza 1-fosfata.

- 40 Ovaj pokus je proveden s ispitnom tvari koncentracije 10 μM posebno za utvrđivanje inhibicije glikogen fosforilaze in vitro pomoću ispitne tvari.

Tablica 2: Biološko djelovanje

Primjer	% inhibicije pri 10 μ M	Primjer	% inhibicije pri 10 μ M
1	100	8	96
2	101	9	84
3	95	10	83
4	95	11	91
5	96	12	104
6	92	13	91
7	96	14	90

Iz tablice je očigledno da spojevi formule I inhibiraju djelovanje glikogen fosforilaze i stoga su prikladni za smanjenje količine šećera u krvi. Oni su stoga posebno prikladni za prevenciju i liječenje tipa 2 dijabetesa.

U nastavku će se u pojedinostima opisati pripravu nekoliko primjera, dok se preostali spojevi formule I mogu dobiti analognim postupkom.

Primjer 2

3-{2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-fenil}-akrilna kiselina

a) 2-klor-4,5-difluorbenzoilizocijanat

2-klor-4,5-difluorbenzamid se otopi u diklormetanu, pomiješa se s 1,5 ekv. oksalil klorida i grije se 16 sati pod refluksom. Reakcijsku smjesu se koncentrira u visokom vakuumu i bez daljnjeg čišćenja se upotrebljava u stupnju b.

b) 3-(2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-fenil)-akrilna kiselina

0,41 g (2,5 mmola) 3-(2-aminofenil)-akrilne kiseline se pomiješa s 0,76 g (3,5 mmola) 2-klor-4,5-difluorbenzoil-izocijanata iz stupnja a) u 6 ml acetonitrila i dovede se do reakcije miješanjem 2 sata pri 40°C. Kad se ohladi na sobnu temperaturu talog se odsisa, ispere se dva puta s acetonitriлом, odsisa se do suhog i osuši. Dobije se 0,72 g (76%) željenog proizvoda. Talište: 188,5°C, raspadanje.

Analogno primjeru 2 dobiveni su primjeri 1, 8, 9 i 10 iz odgovarajućih aminoakrilnih kiselina i odgovarajućih izocijanata.

Primjer 3

3-{4-acetilamino-2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-fenil}-akrilna kiselina

a) 3-{2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-4-nitrofenil}-akrilna kiselina metil ester

1,0 g (4,5 mmola) metil estera 3-(2-amino-4-nitrofenil)-akrilne kiseline (proizveden nitriranjem metil estera 3-(2-amino-fenil)-akrilne kiseline s nitratom uree u konc. sumpornoj kiselini) reagira s 0,98 g (4,5 mmola) 2-klor-4,5-difluorbenzoilizocijanata (primjer 2a) u 6 ml acetonitrila i miješa se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Talog se odsisa, ispere se s dietil eterom i osuši se. Dobije se 1,9 g (96%) željenog proizvoda.

b) Metil ester 3-{4-amino-2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-fenil}-akrilne kiseline

1,9 g (4,3 mmola) metil estera 3-(2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-4-nitro-fenil)-akrilne kiseline grije se u 100 ml etil estera octene kiseline pri temperaturi vrelišta i pomiješa se sa 4,86 g (21,6 mmola) SnCl₂ mono-hidrata. Nakon jednog sata pusti se ohladiti na sobnu temperaturu i s 10%-tnom otopinom natrijevog hidrogen karbonata se namjesti na pH 8. Nastali talog se odsisa i ispere s metanolom. Organsku fazu se ispere dva puta s vodom, osuši i koncentrira u vakuumu. Nastali proizvod se bez daljnjeg čišćenja upotrebljava u stupnju c).

c) Metil ester 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-fenil}-akrilne kiseline

0,70 g (1,7 mmola) metil estera 3-{4-amino-2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-fenil}-akrilne kiseline pomiješa se sa 6 ml N-metilpirolidona, 1,11 g (3,4 mmola) cezijevog karbonata i 0,27 g (3,4 mmola) acetyl klorida i miješa se 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Razrijedi se s vodom i ekstrahira s etil esterom octene kiseline. Organsku fazu se ispere s vodom, osuši i koncentrira. Dobije se 0,65 g (85%) željenog proizvoda.

d) 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-fenil}-akrilna kiselina

0,65 g (1,4 mmola) metil estera 3-(4-acetilamino-2-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-fenil)-akrilne kiseline otopi se u 8 ml tetrahidrofurana i pomiješa se s 8 ml vode i 0,17 g (7,2 mmola) litijevog hidroksida. Nakon 15 sati pri sobnoj temperaturi zakiseli se s 2 N solnom kiselinom i i ekstrahira se s etil esterom octene kiseline. Organsku fazu se osuši,

koncentrira i promiješa i s dietil eterom. Nastali talog se odsisa i dobije se 77 mg (13%) željenog proizvoda. Talište: 196°C, raspadanje.

Primjer 7

5 4-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-3-(2-metoksi-karbonil-vinil)-benzojeva kiselina

0,22 g (0,5 mmola) metil estera 4-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-3-(2-metoksikarbonil-vinil)-benzojeve kiseline (primjer 11 c) otopi se u 10 ml THF-a i pomiješa se s 10 ml vode i 0,06 g (2,4 mmola) litijevog hidroksida. Nakon 2 sata zakiseli se s 2 N solnom kiselinom, ekstrahira se s etil esterom octene kiseline i koncentrira. Nakon preparativne HPLC (stupac: Waters Xterra TMMS Cia 5 µm, 30x100 mm, protočno sredstvo: A: H₂O + 0,2% trifluoroctene kiseline, B: acetonitril, gradijent: 2,5 minute 90% A/10% B do 17,5 minuta 10% A/90% B) dobije se 0,02 g (10%) željenog proizvoda. Talište: 99°C

Primjer 11

15 Metil ester 4-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-3-(2-metoksi-karbonil-vinil)-benzojeve kiseline

a) Metil ester 4-amino-3-jodobenzojeve kiseline

10,4 g (68,8 mmolova) metil estera 4-aminobenzojeve kiseline otopi se u 100 ml octene kiseline i pomiješa se s 11,17 g (68,8 mmolova) jod monoklorida u 100 ml octene kiseline. Pri tome reakcijska temperatura poraste na 30°C. Nakon jednog sata pri sobnoj temperaturi prelije se na 10%-tnu otopinu natrijevog hidrogen karbonata, ekstrahira se s diklormetanom, organsku fazu se osuši i koncentrira. Dobije se 14 g (73%) željenog proizvoda.

b) Metil ester 4-amino-3-(2-metoksikarbonil-vinil)-benzojeve kiseline

0,5 g (1,8 mmola) metil estera 4-amino-3-jodobenzojeve kiseline, 1,1 ekv. metil estera akrilne kiseline, 2,5 ekv. cezijeve karbonata, 1 ekv. (^tBu)₄NHSO₄, 0,1 ekv. trifenil-fosfina, 0,1 ekv. paladijevog acetata, 2 ml acetonitrila i 2 ml vode grije se 5 minuta pod atmosferom argona u mikrovalnoj komori za grijanje pri 120°C sa 140 Watt-a. Reakcijsku smjesu se pomiješa s etil esterom octene kiseline, ispere se s vodom, osuši i koncentrira. Dobije se 0,3 g (71%) željenog proizvoda koji bez daljnjeg čišćenja reagira u stupnju c).

c) Metil ester 4-[3-(2-klor-4, 5-difluorbenzoil)-ureido]-3-(2-metoksikarbonil-vinil)-benzojeve kiseline

Metil ester 4-amino-3-(2-metoksikarbonil-vinil)-benzojeve kiseline dobiven je analogno primjeru 3 iz metil estera 4-amino-3-(2-metoksikarbonil-vinil)-benzojeve kiseline i 2-klor-4,5-difluorbenzoilizocijanata. Talište: 183°C

Primjer 12

35 a) 4-amino-3-jodobenzojeva kiselina

6,0 g (21,7 mmola) metil estera 4-amino-3-jodo-benzojeve kiseline pomiješa se s 1,73 g (43,3 mmola) natrijevog hidroksida u 100 ml metanola i 100 ml vode i miješa se 16 sati pri sobnoj temperaturi. S 2 N solnom kiselinom se namjesti na pH 9 i ekstrahira se s etil esterom octene kiseline. Organsku fazu se osuši i koncentrira. Dobije se 5,1 g (89%) željenog proizvoda.

b) 4-amino-3-(2-metoksikarbonil-vinil)-benzojeva kiselina

0,5 g (1,9 mmola) 4-amino-3-jodobenzojeve kiseline, 0,18 g (2,1 mmola) metil estera akrilne kiseline, 1,54 g (4,8 mmola) cezijeve karbonata, 0,64 g (1,9 mmola) (^tBu)₄NHSO₄, 0,05 g (0,2 mmola) trifenilfosfina i 0,04 g (0,2 mmola) paladijevog acetata, 1,5 ml acetonitrila i 1,5 ml vode grije se 5 minuta pod atmosferom argona u mikrovalnoj uređaju za grijanje pri 120°C sa 140 Watt-a.

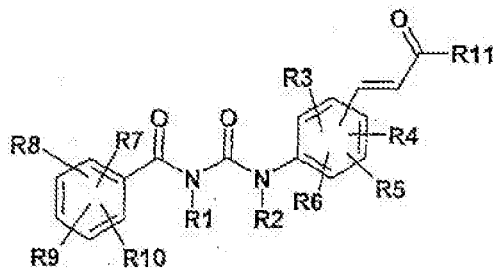
Reakcijsku smjesu se pomiješa s etil esterom octene kiseline, ispere se s vodom, osuši i koncentrira. Sirov proizvod reagira bez daljnjeg čišćenja u stupnju c).

c) 4-[3-(2-klor-4,5-difluorbenzoil)-ureido]-3-(2-metoksikarbonil-vinil)-benzojeva kiselina

4-amino-3-(2-metoksikarbonil-vinil)-benzojeva kiselina reagira analogno primjeru 2 b) s 2-klor-4, 5-difluor-benzoil izocijanatom u željeni proizvod. Talište: 216°C.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spojevi formule I



naznačeni time, da u njima

R7, R8, R9, R10 međusobno neovisno predstavljaju H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, O-SO₂-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

R1, R2 su međusobno neovisno H, (C₁-C₆)-alkil, pri čemu alkil može biti supstituiran s OH, O-(C₁-C₄)-alkilom, NH₂, NH(C₁-C₄)-alkilom, N(C₁-C₆)-alkil]₂, ili su oni O-(C₁-C₆)-alkil, CO-(C₁-C₆)-alkil, COO-(C₁-C₆)-alkil, (C₁-C₆)-alkilen-COOH, (C₁-C₆)-alkilen-COO-(C₁-C₆)-alkil;

R3, R4, R5, R6 su međusobno neovisno H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil ili (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, OR12, COOR12 ili N(R16)(R17);

R11 je OR12 ili N(R18)(R19);

R12 je H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, OH ili O-(C₁-C₄)-alkilom;

R13 i R14 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R13 i R14 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten, koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti do trostruko supstituiran s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R16 i R17 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili sa CONH₂;

ili radikali R16 i R17 s dušikovim atomom na koji su oni povezan tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti do trostruko supstituiran s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R18, R19 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R18 i R19 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti do trostruko supstituiran s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R22 i R23 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R22 i R23 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten, koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti do trostruko supstituiran s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R15 je (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, NH₂, NH(C₁-C₄)-alkilom, N[(C₁-C₄)-alkil]₂, OH, O-(C₁-C₄)-alkilom, O-(C₂-C₄)-alkenilom, O-CO-(C₁-C₄)-alkilom, ili je on COOR12, CON(R13)(R14), heteroaril, (C₆-C₁₀)-aril, (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu heteroaril i aril mogu biti supstituirani s O-(C₁-C₄)-alkilom, F ili Cl, i pri čemu alkil može biti višestruko supstituiran s F;

R20 i R21 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

2. Spojevi formule 1, prema zahtjevu 1, **naznačeni time**, da u njima

R7, R8, R9, R10 međusobno neovisne predstavljaju H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alkil, O-(C₂-C₆)-alkenil, O-(C₂-C₆)-alkinil, O-SO₂-(C₁-C₄)-alkil, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl ili Br;

R1 i R2 su H;

R3, R4, R5, R6 su međusobno neovisno H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C₁-C₆)-alkil, (C₂-C₆)-alkenil, (C₂-C₆)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil ili (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, OR12, COOR12 ili N(R16)(R17);

R11 je OR12 ili N(R18)(R19);

R12 je H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, pri čemu alkil, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, Cl, Br, OH ili O-(C₁-C₄)-alkilom;

R13, R14 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R13 i R14 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran do trostruko s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R16, R17 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

ili radikali R16 i R17 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran do trostruko s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R18, R19 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkil ili CONH₂;

ili radikali R18 i R19 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten, koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran do trostruko s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R22 i R23 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkil, O-(C₁-C₆)-alkil, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkil ili CONH₂;

ili radikali R22 i R23 s dušikovim atomom na koji su oni povezani tvore 3-7-člani zasićen heterociklički prsten koji može sadržavati do 2 daljnja heteroatoma iz skupine N, O ili S, pri čemu heterociklički prsten može biti supstituiran do trostruko s F, Cl, Br, OH, okso, N(R20)(R21) ili (C₁-C₄)-alkilom;

R15 je (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu alkil, cikloalkil, alkilen, alkenil i alkinil mogu biti višestruko supstituirani s F, NH₂, NH (C₁-C₄)-alkilom,

N[(C₁-C₄)-alkil]₂, OH, O-(C₁-C₆)-alkilom, O-(C₂-C₄)-alkenil, O-CO-(C₁-C₄)-alkilom, ili je on COOR12, CON(R13)(R14), heteroaril, (C₆-C₁₀)-aril, (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₄)-alkilen, pri čemu heteroaril i aril mogu biti supstituirani s O-(C₁-C₄)-alkilom, F ili Cl, i pri čemu alkil može biti višestruko supstituiran s F;

R20 i R21 su međusobno neovisno H, (C₁-C₈)-alkil, (C₂-C₈)-alkenil, (C₂-C₈)-alkinil, (C₃-C₇)-cikloalkil, (C₃-C₇)-cikloalkil-(C₁-C₄)-alkilen, COO-(C₁-C₄)-alkil, COO-(C₂-C₄)-alkenil, fenil ili SO₂-fenil, pri čemu fenilni prsten može biti do dvostruko supstituiran s F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alkilom, O-(C₁-C₆)-alkilom, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkilom ili CONH₂;

kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

3. Spojevi formule I prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačeni time**, da u njima

R7, R8, R9, R10 su međusobno neovisno H, F ili Cl;

R1, R2, R6 su H;

R3, R4, R5, R6 su međusobno neovisno H, Cl, COOH, COO-(C₁-C₄)-alkil ili NHCOR15;

R11 je OR12, N(R18)(R19);

R12 je H ili (C₁-C₄)-alkil;

R18, R19 su H ili (C₁-C₄)-alkil;

R15 je (C₁-C₄)-alkil, pri čemu alkil može biti supstituiran sa COOH, ili je on COOH;

kao i njihove fiziološki podnošljive soli.

4. Lijek, **naznačen time**, da on sadrži jedan ili više spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3.

5. Lijek, **naznačen time**, da on sadrži jedan ili više spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3 i jednu ili više aktivnih tvari koje snižuju šećer u krvi.

6. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za liječenje tipa 2 dijabetesa.

7. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se oni koriste za proizvodnju lijeka za smanjenje šećera u krvi.

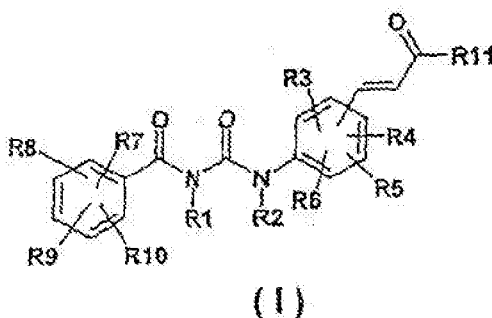
8. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se oni koriste u kombinaciji s najmanje jednom daljnjom aktivnom tvari koja snižuje šećer u krvi za proizvodnju lijeka za liječenje tipa 2 dijabetesa.

9. Upotreba spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se oni koriste u kombinaciji s najmanje jednom daljnjom aktivnom tvari koja snižuje šećer u krvi za proizvodnju lijeka za smanjenje šećera u krvi.

10. Postupak za proizvodnju lijeka koji sadrži jedan ili više spojeva prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da se aktivnu tvar pomiješa s farmaceutski prikladnim nosačem i tu smjesu se dovede u oblik prikladan za aplikaciju.

SAŽETAK

Izum se odnosi na derivate N-benzoilureidocimetne kiseline formule (I),



u kojoj radikali R1-R11 imaju značenja navedena u patentnim zahtjevima, na njihove fiziološki prihvatljive soli kao i na postupke za njihovu proizvodnju. Ovi spojevi su prikladni, na primjer, kao antidijabetici.