



(10) **LT 4871 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4871**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 022**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 03 16**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 08 27**
- (45) Patent paskelbimo data: **2001 12 27**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/20946**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 09 13**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 03 16**
- (30) Prioritetas: **60/100, 677, 1998 09 17, US**
- (72) Išradėjas:
- A. Jeffrey ROBL, US**
A. Rex PARKER, US
A. Scott BILLER, US
Haris JAMIL, US
L. Bruce JACOBSON, US
Krishna KODUKULA, US
- (73) Patent savininkas:
- BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,**
Princeton, NJ, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
- Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

aP2 inhibitorius ir derinys, skirti panaudoti diabeto gydymui

(57) Referatas:

Pateikiamas aP2 inhibitorius arba aP2 inhibitoriaus ir kito priešdiabetinio agento, tokio kaip metforminas, gliburidas, troglitazonas ir/arba insulinas, derinys, skirtas panaudoti diabeto ir giminingų ligų, ypač II tipo diabeto, gydymui.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su vieno aP2 inhibitoriaus arba derinyje su kito tipo priešdiabetiniu agentu ir su kitu tinkančiu deriniu panaudojimu diabeto, ypač II tipo diabeto, o taip pat hiperglikemijos, hiperinsulinemijos, nutukimo, hipergliceridemijos ir giminingų ligų gydymui.

Išradimo prielaidos

Riebalų rūgštis rišantys baltymai (FABP) yra maži citoplazminiai baltymai, kurie suriša riebalų rūgštis, tokias kaip oleino rūgštis, kurios yra svarbūs metaboliniai degalai ir ląstelių reguliatoriai. Riebalų rūgščių metabolizmo reguliacijos sutrikimas riebaliniame audinyje yra labai svarbus insulininio rezistentiškumo ir perėjimo iš nutukimo į nepriklausantį nuo insulino cukrinį diabetą (NIDDM arba II tipo diabetą) požymis.

aP2 – gausiai adipocituose randamas 14,6 kDa citozolinis baltymas ir vienas iš homologinių viduląstelių riebalų rūgštis rišančių baltymų (FABP) šeimos - dalyvauja riebalų rūgščių judėjimo adipocituose reguliavime ir yra riebalų rūgščių kaitos riebaliniame audinyje tarpininkas. G.S. Hotamisligil et al. "Uncoupling of Obesity from Insulin Resistance through a Targeted Mutation in aP2, the Adipocyte Fatty Acid Binding Protein", Science, Vol. 274, Nov. 22, 1996, pp. 1377-1379 aprašo, kad aP2 deficitą turinčioms pelėms, kurioms keletą savaičių buvo duodamas daug riebalų turintis maistas, atsirado maistinis nutukimas, bet, priešingai nuo panašų maistą gavusių kontrolinių pelių, neatsirado insulininio rezistentiškumo arba diabeto. Hotamisligil et al. daro išvadą, kad "aP2 yra pagrindinis faktorius mechanizme, kuris sieja nutukimą ir insulininį rezistentiškumą" (Abstract, p. 1377).

DIALOG ALERT DBDR928, datuotas 1997 m. sausio 2 d., Pharmaprojects No. 5149 (Knight-Ridder Information) aprašoma, kad pagrindinė vaistų kompanija "naudoja galimas atrinkimo metodikas

potencialiems naujiems priešdiabetiniams junginiams identifikuoti". Pranešama, kad "kompanija vykdo atranką naudodama aP2 – baltymą, susijusį su adipocitų riebalų rūgštis surišančiu baltymu".

Išradimo aprašymas

Pagal šį išradimą yra pateikiamas aP2 inhibitorius, skirtas panaudoti diabeto, ypač II tipo diabeto, ir giminingų ligų, tokių kaip insulininis rezistentiškumas, hiperglikemija, hiperinsulinemija, padidinti riebalų rūgščių arba glicerolio kiekiai kraujyje, nutukimas ir hipertrigliceridemija, gydymui.

Be to, pagal šį išradimą yra pateikiamas derinys, sudarytas iš aP2 inhibitoriaus ir kito tipo priešdiabetinio agento, skirtas panaudoti diabeto ir aukščiau ir toliau apibūdinamų giminingų ligų gydymui.

Be to, pagal šį išradimą yra pateikiamas naujas priešdiabetinis derinys, kuris yra sudarytas iš vaisto, kuris inhibuoja aP2, ir kito tipo priešdiabetinio agento, kuris veikia pagal mechanizmą, kitokį nei aP2 inhibavimas. aP2 inhibitorius bus naudojamas imant jo santykį su priešdiabetiniu agentu (priklausomai nuo jo veikimo būdo) nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 10:1.

Šio išradimo būdui tinkami naudoti aP2 inhibitoriai yra junginiai, kurie rišasi su aP2 baltymu ir inhibuoja jo funkciją ir/arba jo gebą surišti laisvas riebalų rūgštis. Pageidautina, kad junginiai turėtų mažiau nei 60 anglies atomų, dar geriau – mažiau nei 45 anglies atomus, ir turėtų mažiau nei 20 heteroatomų, dar geriau – mažiau nei 12 heteroatomų. Juose yra vandenilinio ryšio donorinė arba akceptorinė grupė, geriau rūgštinės prigimtys, kuri apima (bet neapsiriboja) CO_2H , tetrazolą, SO_3H , PO_3H , P(R)(O)OH (kur R yra žemesnysis alkilas arba žemesnioji alkoksigrupė), OH, $\text{NHSO}_2\text{R}'$ arba $\text{CONHSO}_2\text{R}'$ (kur R' yra žemesnysis alkilas) ir tiazolidinoną, ir sąveikauja (tiesiogiai arba per įsiterpusią vandens molekulę) su aP2 baltymu arba per joninio, arba per vandenilinio ryšio susidarymą su viena, dviem arba trimis iš trijų aminorūgščių liekanų, žmogaus aP2 pažymėtų Arg106, Arg126 ir Tyr128.

Pageidautina, kad junginiai, kurie yra tinkami naudoti šiame būde, turėtų papildomą pakaitą, geriausia hidrofobinės prigimties, kuris apima tokias grupes: alkilą, cikloalkilą, arilą, heteroarilą, cikloheteroalkilą, benzokondensuotą arilą ir heteroarilą ir jų pakaitų turinčius atitikmenis. Ypatingai tinkamos yra arilo ir pakaitų turinčios arilo grupės. Dar tinkamesnis yra fenilas ir fenilas su halogenų arba metilo pakaitais.

Hidrofobinis pakaitas rišasi prie ir/arba sąveikauja su atskira aP2 baltymo kišene, kuri, grubiai imant, žmogaus aP2 yra apspręsta aminorūgščių liekanų Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76, Arg78. Erdvinis atstumas tarp vandenilinio ryšio donorinės/akceptorinės grupės ir papildomo pakaito grupės yra nuo maždaug 7 iki maždaug 15 angstromų.

Aukščiau minėti junginiai gali būti naudojami jų farmaciškai priimtinių druskų formoje ir jų provaistinių esterių formoje.

Trumpas figūros aprašymas

Priedama figūra yra kompiuteriu sukurtas XVIA junginio (aprašytas toliau), prijungto prie žmogaus aP2, dalinės Rentgeno spinduliais nustatytos struktūros atvaizdas.

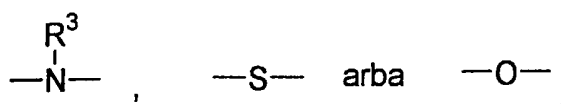
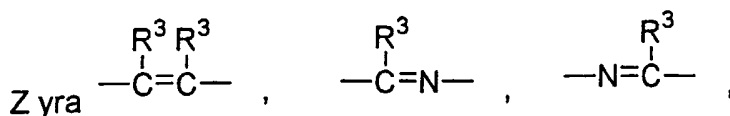
Smulkus išradimo aprašymas

Tinkamų čia naudoti aP2 inhibitorių pavyzdžiais yra junginiai, kurie turi oksazolo arba analogišką žiedą. Tokiu būdu, Failli et al., U.S. Patent No. 5,218,124 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis) aprašo junginius, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai ir tokiu būdu yra tinkami naudoti šiame išradime, kurie apima pakaitų turintį benzoilbenzeną, bifenil- ir 2-oksazolalkano rūgšties darinius, turinčius tokią struktūrą:

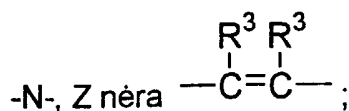


kurioje:

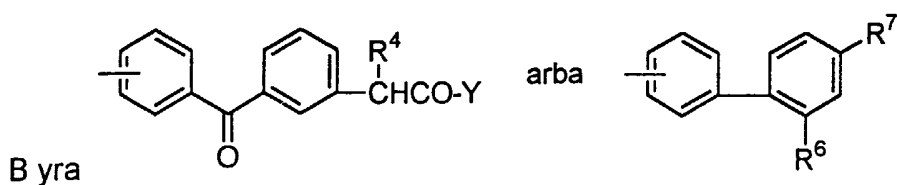
A yra grupė, kurios formulė


$$\text{X yra -N- arba } \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{---C---} \end{array},$$


R^1 ir R^2 , paimti kartu, sudaro benzeno žiedą, su išlyga, kad kai X yra

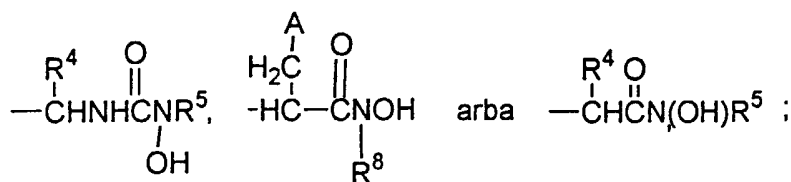
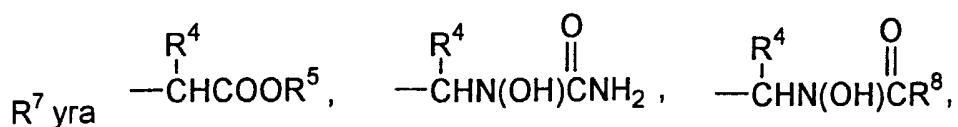


n yra 1-2;



R⁴ ir R⁵, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba metilgrupė; Rⁿ – alkylas;

R⁶ yra vandenilis, halogenas arba nitrogrupė;



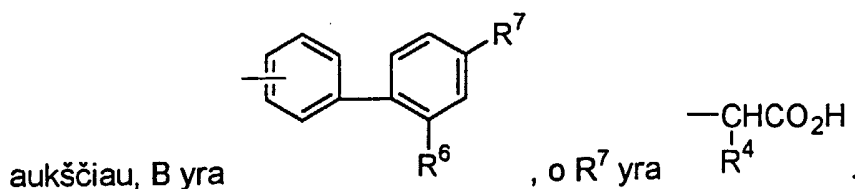
R^8 yra žemesnysis alkilas;

m yra 0-3;

ir jų farmakologiškai priimtinas druskas.

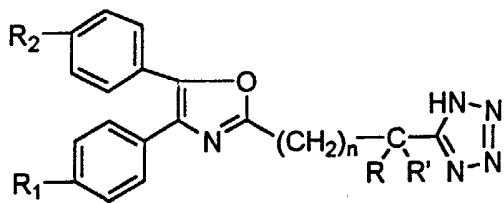
A grupuotė apima, tarp kitų, ir 5- arba 6-narius nesočius azotą, sierą arba deguonį turinčius mono- ir benzokondensuotus heterociklus, kuriuose pakaitais gali būti žemesnysis alkilas arba ferilas. Šis apibrėžimas apima tokias heterociklines liekanas: furilą, pirolilą, tienilą, oksazolilą, tiazolilą, imidazolilą, piridilą, pirazinilą, pirimidinilą, benzofuranilą, benzotienilą, benzotiazolilą, indolilą, benzoksazolilą, chinazolinilą, benzimidazolilą, chinoksalinilą, chinazolinilą ir panašias.

Tinkamiausi yra pavyzdžiai, kuriuose A yra toks, kaip apibūdinta



Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, aprašyti Barreau et al. U.S. Patent No. 5,403,852 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis) yra oksazolo dariniai ir turi tokią struktūrą:

II



kurioje:

R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio atomą arba alkilo radikalą, turintį 1 arba 2 anglies atomus,

R₁ ir R₂ yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio arba halogeno atomus arba alkiloksi-radikalus, kurių alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų tiesioje arba šakotoje grandinėje, ir

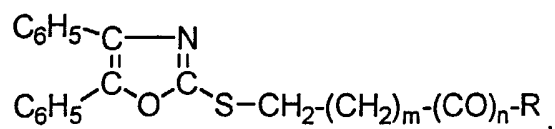
n lygu 3-6,

o taip pat jų druskos, jų izomerai, kur jie egzistuoja, ir farmacinės kompozicijos, į kurias įeina šie junginiai.

Be to, kiti junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šio išradimo gydymo būde, yra junginiai, kuriuos aprašė Mattalia U.S.

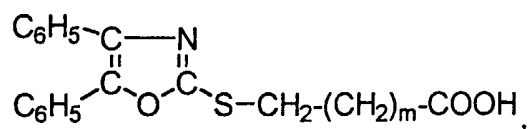
Patent No. 4,001,228 (kuris čia pridamas kaip literatūros šaltinis), yra 2-tiol-4,5-difeniloksazolo S-dariniai, kurie turi tokią struktūrą:

III



kurioje m yra 0, 1 arba 2, n yra 1, o R reiškia hidroksilą, alkoksigrupę arba aminogrupę. Šis išradimas taip pat apima aukščiau duotos III formulės junginių druskas, ypač jų farmaciškai priimtinas adityvinės druskas.

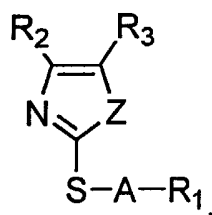
Tinkamiausios yra S-(4,5-difeniloksazol-2-il)-merkaptokarboksirūgštys, kurių formulė:



kurioje m yra 0, 1 arba 2, ir farmaciškai priimtini jų žemesnieji alkilo esteriai ir jų druskos.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, aprašyti Dahm et al. U.S. Patent No. 4,051,250 (jo aprašymas pridamas kaip literatūros šaltinis), yra azolo dariniai, turintys tokią struktūrą:

IV



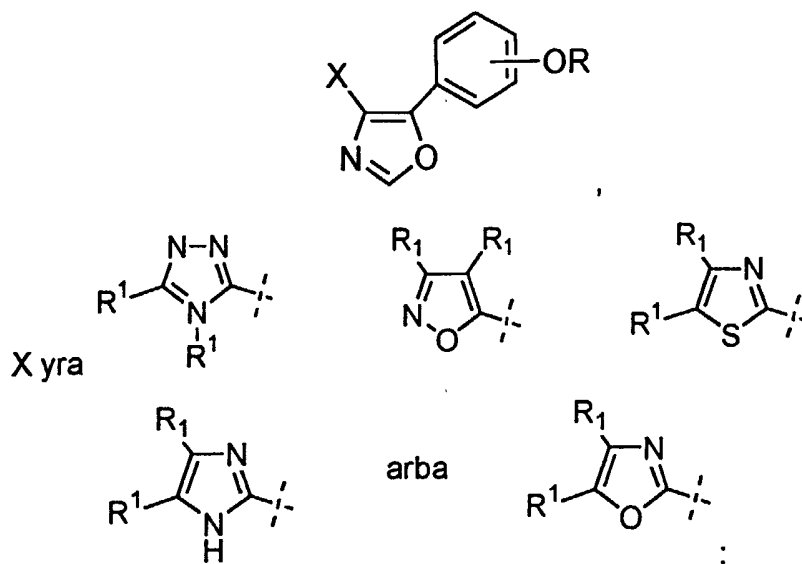
kurioje R₁ yra karboksigrupė, esterinta karboksigrupė arba kita funkciškai modifikuota karboksigrupė; ir R₂, ir R₃ yra arilas, turintis iki 10 anglies atomų; A yra C_nH_{2n}, kurioje n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10 imtinai; o Z yra O arba S, ir jų fiziologiškai priimtinos druskos.

Tinkamiausi yra Dahm et al. patente aprašyti tinkamiausi junginiai.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Romine et al. U.S. Patent No. 5,380,854 (jo aprašymas pridamas kaip

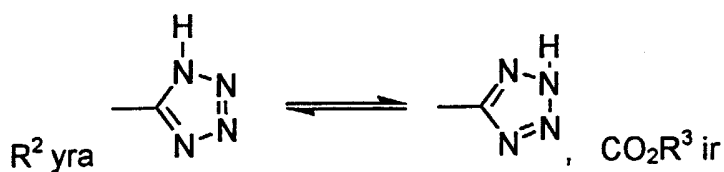
literatūros šaltinis), ir jie yra fenil-heterocikliniai oksazolo dariniai, turintys tokią struktūrą:

V



R yra CH_2R^2 ;

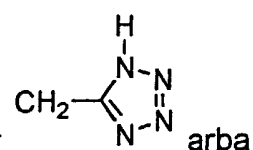
R^1 yra Ph arba Th;



R^3 yra H arba $\text{C}_1\text{-C}_4$ žemesnysis alkilas;

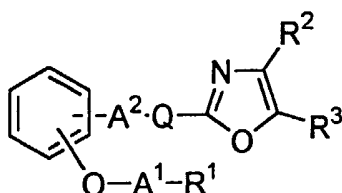
arba jų farmaciškai priimtinos druskos.

Tinkamiausi yra junginiai, kuriuose R yra $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ir jo tautomeras, o R^1 yra Ph.

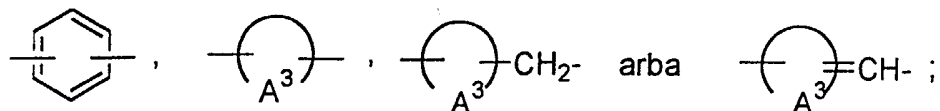


Dar viename šio išradimo būdo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti PCT paraiškoje WO 95/17393, ir jie yra diariloksazolo dariniai, turintys tokią struktūrą:

VI



kurioje R^1 yra karboksigrupė arba blokuota karboksigrupė,
 R^2 yra arilas, kuriame gali būti tinkamas pakaitas(ai),
 R^3 yra arilas, kuriame gali būti tinkamas pakaitas(ai),
 A^1 yra žemesnysis alkilenas,
 A^2 yra jungtis arba žemesnysis alkilenas ir
 $-Q-$ yra

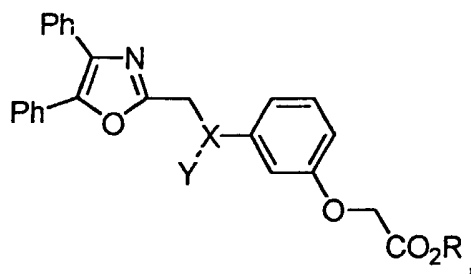


(kuriose C_{A^3} yra ciklo(žemesnysis)alkanas arba ciklo(žemesnysis)alkenas, ir kiekviename iš jų gali būti tinkamas pakaitas(ai).

Tinkamiausi yra WO 95/17393 tinkamiausi junginiai, pailiustruoti darbiniais pavyzdžiais.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip $\alpha P2$ inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Meanwell U.S. Patent No. 5,362,879 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis), ir jie yra 4,5-difeniloksazolo dariniai, turintys tokias struktūras:

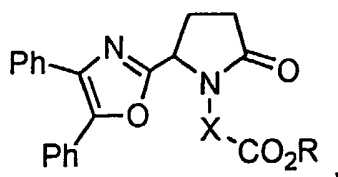
VIIA



kurioje

R yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas,
 X yra N arba CH,
 Y yra H arba CO_2R^1 arba COR^2 ,
 R^1 yra C_1-C_5 žemesnysis alkilas arba fenilmetilas, ir
 R^2 yra C_1-C_5 alkilas;

VII B



kurioje

R yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas,

X yra $(CH_2)_n$ arba para- arba meta-pakeistas fenilas, kuriame pakaitas yra OR^2 ,

R^2 yra C_1-C_5 alkilas, ir

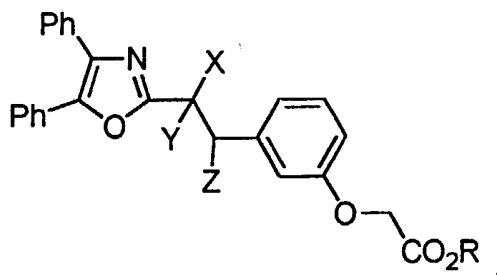
n yra sveikas skaičius nuo 4 iki 8,

ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

Tinkamiausi yra Meanwell patente nurodyti tinkamiausi junginiai, pailiuustruoti darbiniais pavyzdžiais.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Meanwell U.S. Patent No. 5,187,188 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis), ir jie yra oksazolcarboksirūgšties dariniai, turintys tokią struktūrą:

VIII



kurioje

Y ir Z, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba kartu sudaro ryšį;

X yra CN, CO_2R^1 arba $CONR^2R^3$;

R ir R^1 nepriklausomai vienas nuo kito arba kartu yra H, Na arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas;

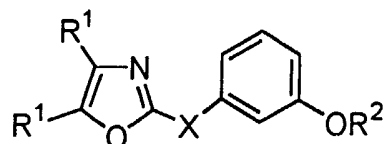
R^2 ir R^3 nepriklausomai vienas nuo kito arba kartu yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas;

arba jų šarminių metalų druskos.

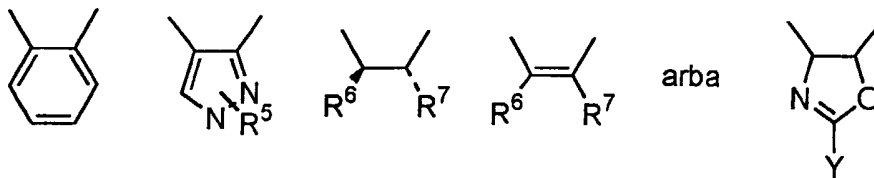
Tinkamiausi yra aukščiau duotame Meanwell patente nurodyti tinkamiausi junginiai, pailustruoti darbiniais pavyzdžiais.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Romine et al. U.S. Patent No. 5,348,969 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis), ir jie yra feniloksazoliloksazolo dariniai, turintys tokią struktūrą:

IX

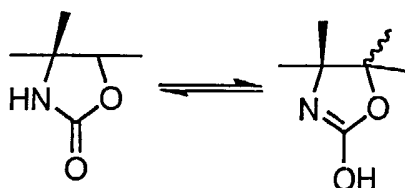


kurioje



X yra

Y yra CH₃, Ph arba OH, su išlyga, kad kai Y yra OH, junginys egzistuoja keto-enolinės tautomerijos formose:



R¹ yra Ph arba Th;

R² yra CH₂R³;

R³ yra CO₂R⁴;

R⁴ yra H arba C₁-C₅ žemesnysis alkilas;

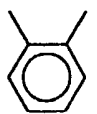
R⁵ yra H arba CH₃;

R⁶ yra OHCHN arba H₂N; o

R⁷ yra H arba OH;

arba jų farmaciškai priimtinos druskos.

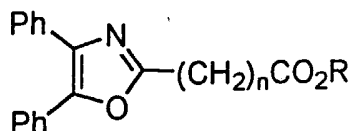
Tinkamiausi yra Romine et al. patente ir jo darbinuose pavyzdžiuose nurodyti tinkamiausi junginiai, ypatingai tie, kuriuose X yra



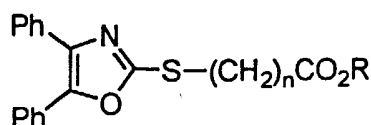
o R^2 yra $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

Be to, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, kurie gali būti naudojami šiame išradime, apima junginius, aprašytus Meanwell U.S. Patent No. 5,262,540 (jo aprašymas pridodamas kaip literatūros šaltinis), kurie yra 2-(4,5-diaril)-2-oksazolino pakaitą turinčios fenoksialkaninės rūgštys ir esteriai, turintys tokią struktūrą:

XA

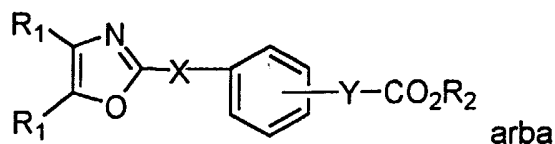


XB

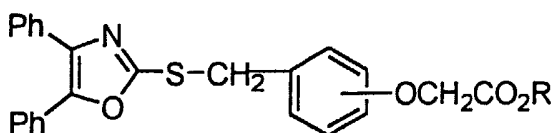


(kuriose n yra 7-9, o R yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; arba kai R yra vandenilis, jų šarminių metalų druskos),

XC



XD



kuriose

R_1 yra fenilas arba tienilas;

R_2 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba kartu su CO_2 yra tetrazol-1-ilas;

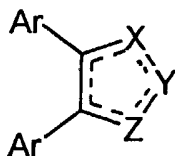
X yra divalentė jungianti grupė, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ ir CH_2O ;

Y yra divalentė jungianti grupė, prijungta prie fenilo 3- arba 4-padėties, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš OCH_2 , CH_2CH_2 ir $\text{CH}=\text{CH}$, arba, kai R_2 yra vandenilis, jo šarminio metalo druska.

Tinkamiausi yra aukščiau paminėtame Meanwell et al. patente ir jo darbinuose pavyzdžiuose nurodyti tinkamiausi junginiai.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti PCT paraiškoje WO 92/04334, ir jie yra pakeisti 4,5-diarilheterociklai, turintys tokią formulę:

XI



kurioje

kiekviena Ar grupė yra ta pati arba skirtinga ir yra galintis turėti pakaitų fenilas arba galintis turėti pakaitų heteroarilas;

X yra azotas arba CR¹;

Y yra azotas, N(CH₂)_nA arba C(CH₂)_nA;

Z yra azotas, deguonis arba N(CH₂)_nA, o punktyrinė linija reiškia, kad gali būti dvigubasis ryšys, susidarant pilnai nesočiam heterocikliniam žiedui;

R¹ yra vandenilis, C₁₋₄ alkilas, galintis turėti pakaitų fenilas arba galintis turėti pakaitų heteroarilas;

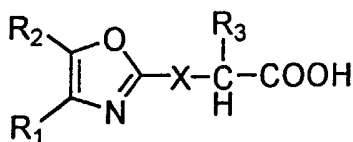
n yra nuo 4 iki 12; ir

A yra CO₂H arba grupė, kurią galima hidrolizuoti į CO₂H, 5-tetrazolilas, SO₃H, P(O)(OR)₂, P(O)(OH)₂ arba P(O)(R)(OR), kur R yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas, arba jų farmaciškai priimtinos druskos.

Tinkamiausi yra tinkamiausi WO 92/04334 junginiai.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Prancūzijos patente 2156486, ir turi tokią struktūrą:

XII



kurioje

X yra O arba S,

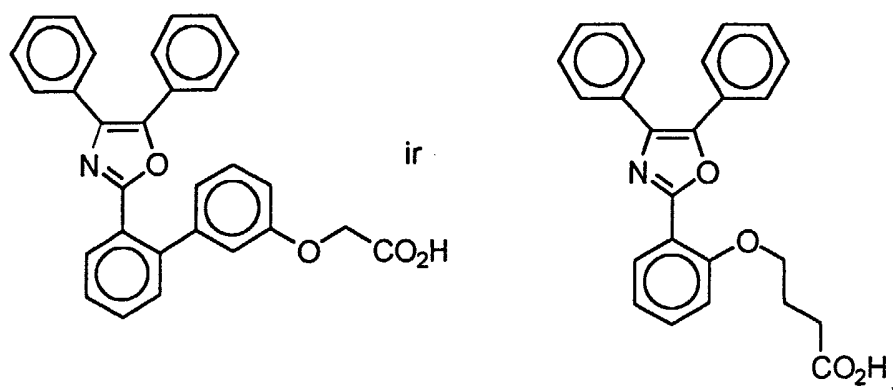
R_1 yra H, fenilas arba fenilas, kaip pakaitus turintis F, Cl, Br arba alkoksigrupę,

R_2 yra H, alkilas, fenilas arba fenilas, kaip pakaitus turintis F, Cl, Br arba alkoksigrupę, ir

R_3 yra H arba alkilas.

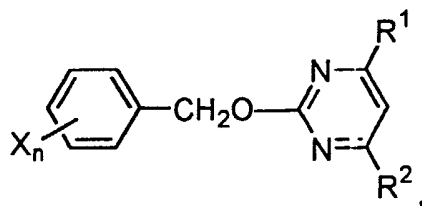
Tinkamiausi yra Prancūzijos patente No. 2156486 nurodyti tinkamiausi junginiai.

Patys tinkamiausi oksazolai, kaip $\alpha P2$ inhibitoriai, yra junginiai



kurie gali būti pagaminti kaip aprašyta Romine et al. U.S. Patent No. 5,348,969.

Kita $\alpha P2$ inhibitorių klasė, kuri tinka naudoti šio išradimo būde, apima pirimidino darinius. Tokiu būdu, Kubota et al. U.S. Patent No. 5,599,770 (jo aprašymas yra pridamas kaip literatūros šaltinis) aprašo junginius, kurie yra aktyvūs kaip $\alpha P2$ inhibitoriai ir todėl yra tinkami naudoti šiame išradime; jie yra 2-benziloksipirimidino dariniai, turintys tokią struktūrą:



kurioje

R^1 ir R^2 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, halogenas, hidroksilas, C_1 - C_4 alkilas, C_1 - C_4 halogenalkilas, C_3 - C_5 alkenilas, C_3 - C_5 alkinilas, C_1 - C_4 alkoksigrupė, C_1 - C_4 halogenalkoksigrupė, C_3 - C_5 alkeniloksigrupė, C_3 - C_5 alkiniloksigrupė, C_1 - C_4 alkiltiogrūpė arba fenilas, su išlyga, kad bent vienas iš R^1 ir R^2 turi būti hidroksilas;

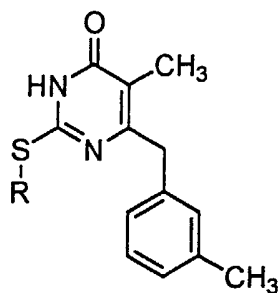
n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5; ir

kiekvienas iš X, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, jei n yra didesnis už 1, yra halogenas, C₁-C₄ alkilas, C₁-C₄ halogenalkilas, C₁-C₄ alkoksigrupė, C₁-C₄ alkiltiogrupė, C₇-C₉ aralkiloksigrupė, fenilas, hidroksimetilas, hidroksikarbonilas, C₁-C₄ alkoksikarbonilas arba nitrogrupė.

Tinkamiausi yra junginiai, kuriuose arba R¹, arba R² yra hidroksilas, o kitas R¹ arba R² yra C₁-C₄ alkilas, o X yra halogenas.

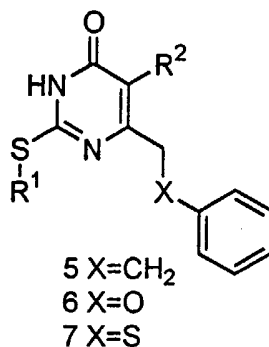
Kitame šio išradimo būdo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti A. Mai et al. "Dihydro(alkylthio)-(naphthylmethyl)oxopirimidines: Novel Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors of the S-DABO Series", J. Med. Chem., 1997, 40, 1447-1454, kurie turi tokias struktūras:

XIVA

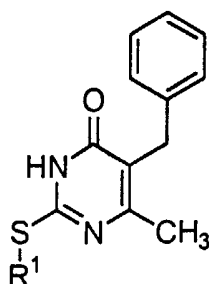


3a R = antr.-butilas
3b R = ciklopentilas
3c R = cikloheksilas

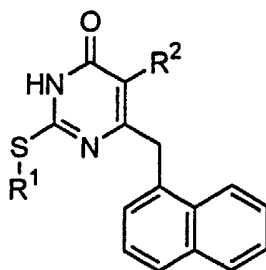
XIVB



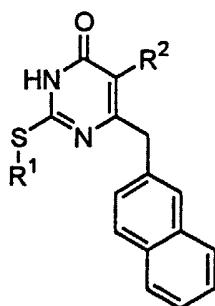
XIVC



XIVD



XIVE

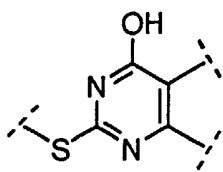


R^1 = antr.-butilas, ciklopentilas, cikloheksilas;

R^2 = H, CH₃.

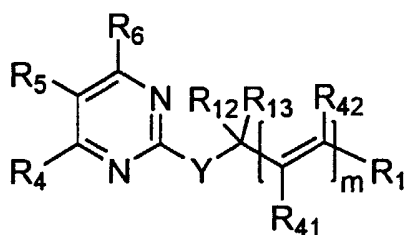
XIVA-XIVE struktūros yra pavaizduotos jų keto-formoje. Tačiau specialistai supras, kad jos gali egzistuoti ir jų enolinėje formoje ir turėti tokio tipo struktūras:

XIVF



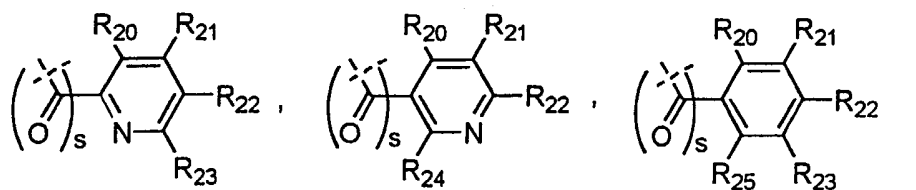
Dar kitame šio išradimo būdo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti PCT paraiškoje WO 96/35678, ir jie yra α -pakeisti pirimidin-tioalkilo ir alkilo eteriai, turintys tokią struktūrą:

XVI



kurioje m yra 0 arba 1;

R^1 yra pasirinktas iš $-\text{CO}_2\text{R}_{53}$, $-\text{CONR}_{54}\text{R}_{55}$,



kur s yra 0 arba 1, o R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} ir R_{25} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkiltiogrupės, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{halogeno}$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, fenilo, feniltiogrupės, $-\text{stirilo}$, $-\text{CO}_2(\text{R}_{31})$, $-\text{CON}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, $-\text{CO}(\text{R}_{31})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}_{31})(\text{R}_{33})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{31})(\text{CO}(\text{R}_{33}))$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{31})(\text{SO}_2(\text{R}_{33}))$, arba kur R_{20} ir R_{21} , arba R_{21} ir R_{22} , arba R_{22} ir R_{23} paimti kartu sudaro penkianarį arba šešianarį sotų arba nesotų žiedą, turintį 0 arba 1 deguonį, azotą arba sierą, ir nesočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksigrupė, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilas, $-\text{CF}_3$, halogenas, $\text{CO}_2(\text{R}_{31})$, $-\text{CON}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, $-\text{CO}(\text{R}_{31})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{31})(\text{CO}(\text{R}_{33}))$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{31})(\text{SO}_2(\text{R}_{33}))$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ arba $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, arba fenilas, o sočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksigrupė, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ arba $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, arba viena okso ($=\text{O}$) grupė;

kur n yra 0-3, o R_{31} , R_{32} ir R_{33} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš

$-\text{H}$,

$\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo,

fenilo, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksigrupė, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ arba $-\text{CN}$,

arba kur R_{31} ir R_{32} , paimti kartu su prijungtu azotu, sudaro žiedą, pasirinktą iš $-\text{pirolidinilo}$, $-\text{piperidinilo}$, $-\text{4-morfolinilo}$, $-\text{4-tiomorfolinilo}$, $-\text{4-piperazinilo}$, $-\text{4-(1-C}_1\text{-C}_6\text{alkil)piperazinilo}$, arba narį, pasirinktą iš:

1-cikloheksenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoksazolilo, 2-benzimidazolilo, 2-oksazolilo, 4-oksazolilo, 2-tiazolilo, 3-izoksazolilo, 5-izoksazolilo, 5-metil-3-izoksazolilo, 5-fenil-3-izoksazolilo, 4-tiazolilo, 3-metil-2-pirazinilo, 5-metil-2-pirazinilo, 6-metil-2-pirazinilo, 5-chlor-2-tienilo, 3-furilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, 2H-1-benzopiran-3-ilo, 2,3-

dihidrobenzopiran-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, chinoksalin-2-ilo, piperon-5-ilo, 4,7-dichlorbenzoksazol-2-ilo, 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-6-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 4-metilpirimidin-6-ilo, 6-chlorpiperon-5-ilo, 5-chlorimidazol[1,2-a]piridin-2-ilo, 1-H-inden-3-ilo, 1-H-2-metil-inden-2-ilo, 3,4-dihidronaft-1-ilo, S-4-izopropenilcikloheksen-1-ilo arba 4-dihidronaft-2-ilo;

kur R_{53} yra pasirinktas iš -H, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, fenilo (kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, -OH, CN) arba penkianario, arba šešianario nesotaus žiedo, turinčio 0 arba 1 deguonį, azotą arba sierą, kur nesotus žiedas gali turėti pakaitų, tokių kaip -H, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, -OH, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$;

kur R_{54} ir R_{55} , vienodi arba skirtingi, yra pasirinkti iš -H, C_1-C_6 alkilo, alilo arba fenilo (kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė arba $-CF_3$), arba paimti kartu su prijungtu azotu sudaro žiedą, pasirinktą iš -pirolidinilo, -piperidinilo, -4-morfolinilo, -4-tiomorfolinilo, -4-piperazinilo, -4-(1- C_1-C_6 alkil)piperazinilo;

R_{41} ir R_{42} , vienodi arba skirtingi, yra pasirinkti iš -H ir C_1-C_4 alkilo;

R_{12} yra pasirinktas iš -H, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_1-C_6alkilas)(C_1-C_6alkilas)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6alkilas)$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ arba $-CF_3$;

R_{13} yra pasirinktas iš -H, C_1-C_6 alkilo arba $-CF_3$;

Y yra pasirinktas iš -S-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ arba -O-;

R_4 yra -OH;

R_5 yra pasirinktas iš -H, $-C_2H_4OH$, $-C_2H_4-O-TBDMS$, halogeno, C_3-C_6 cikloalkilo, C_1-C_3 alkoksigrupės, $-CH_2CH_2Cl$ arba C_1-C_4 alkilo, su išlyga, kad R_5 nėra izobutilas;

arba, kai R_6 yra hidroksilas, R_4 ir R_5 paimti kartu sudaro penkianarį arba šešianarį sotų arba nesotų žiedą, kuris kartu su pirimidino žiedu sudaro grupę, susidedančią iš 7H-pirol[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-7H-pirol[2,3-d]pirimidino, furo[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-furo[2,3-d]pirimidino, tieno[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidino, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino, 1H-purino, pirimido[4,5-d]pirimidino, pteridino, pirido[2,3-d]pirimidino arba chinazolino, kur nesočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-

C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, C_3 - C_8 cikloalkilas, $-CF_3$, halogenas, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, o sočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, arba viena okso ($=O$) grupė; ir

R_6 yra pasirinktas iš $-H$, $-OH$, halogeno, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2(R_{61})$, $-C(O)R_{61}$ arba $-C(O)N(R_{61})(R_{62})$, kur R_{61} ir R_{62} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš

$-H$,

C_1 - C_6 alkilo,

fenilo, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$ arba $-CN$,

arba kur R_{61} ir R_{62} , paimti kartu su prijungtu azotu, sudaro žiedą, pasirinktą iš $-$ pirolidinilo, $-$ piperidinilo, -4 -morfolinilo, -4 -tiomorfolinilo, -4 -piperazinilo arba -4 -(C_1 - C_6 alkil)piperazinilo; arba jų farmaciškai priimtinos druskos, hidratai, N-oksidai ir solvatai.

Tinkamiausias įgyvendinimo variantas yra pirimidintioalkilo ir alkilo eteriai, kuriuose

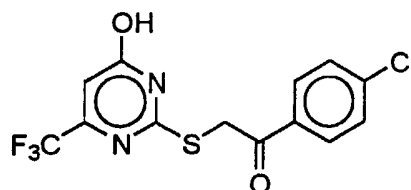
R_4 yra $-OH$, o

R_6 yra pasirinktas iš $-H$, halogeno, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2(R_{16})$, $-C(O)R_{61}$ arba $-C(O)(R_{61})(R_{62})$, geriausia CF_3 .

Tinkamiausias įgyvendinimo variantas yra XVI formulės junginiai, kuriuose s yra 0 arba 1, o Y yra $-S-$ arba $-O-$; geriausia, kai Y yra $-S-$.

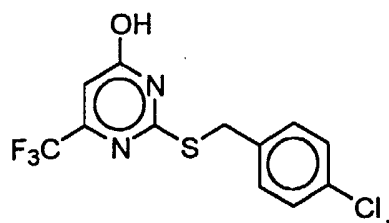
Tinkamiausi pirimidino dariniai turi tokias struktūras:

XVIA



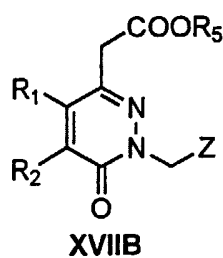
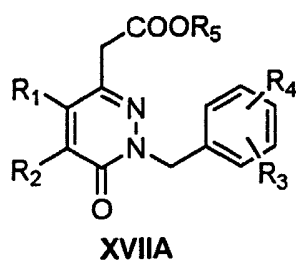
ir

XVIB



kurie gali būti pagaminti kaip aprašyta WO 96/35678.

Kitas šio išradimo būdo įgyvendinimo variantas apima aP2 inhibitorių, kurie yra piridazinono dariniai, panaudojimą. Prancūzijos patente No. 2,647,676 aprašomi junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, ir tokiu būdu yra tinkami naudoti šiame išradime, turintys tokias struktūras:



kuriose R_1 ir R_2 yra H, alkilas, arilas arba arilalkilas, kur alkile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, CF_3 , CH_3O , CH_3S , NO_2 , arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti metilendioksigrupę, arba

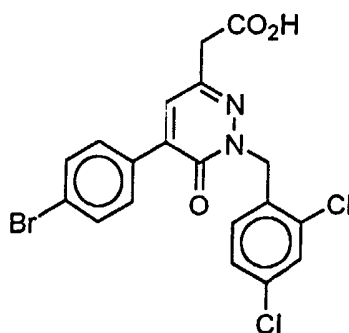
R_1 ir R_2 gali sudaryti C_3 - C_7 nearomatinį žiedą arba heterociklą, kuris gali būti piridinas, pirazinas, pirimidinas, piridazinas, indolas arba pirazolas, arba deguonį turintis heterociklas, kuris gali būti piranas arba furanas, arba sierą turintis heterociklas, kuris gali būti tiopiranas arba tiofenas; šiuose heterocikluose, kaip pakaitai, gali būti halogenas arba alkilas,

R_3 ir R_4 yra H, alkilas, halogenas, CF_3 , CH_3O , CH_3S arba NO_2 , arba R_3 ir R_4 su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti metilendioksigrupę,

R_5 yra H, o

Z yra heterociklas, kuris gali būti piridinas, tiazolas, benzotiazolas, benzimidazolas arba chinolinas, ir Z grupėje gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas arba alkilas.

Tinkamiausias piridazinono darinys yra:

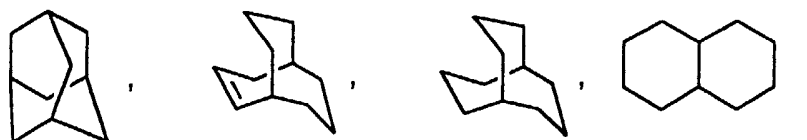


kuris gali būti pagamintas kaip aprašyta Prancūzijos patente No. 2,647,676.

Tinkamiausi aP2 inhibitoriai šiam išradimui yra tie, kurie turi oksazolo žiedą.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "žemesnysis alkilas", "alkilas" arba "alk", vienas arba kaip kitos grupės dalis, apima ir tiesiosios, ir šakotosios grandinės angliavandenilius, turinčius 1-40 anglies atomų, geriausia 1-20 anglies atomų, dar geriau – 1-12 anglies atomų, normalioje grandinėje, tokius kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, t-butilas, izobutilas, pentilas, heksilas, izoheksilas, heptilas, 4,4-dimetilpentilas, oktilas, 2,2,4-trimetilpentilas, nonilas, decilas, undecilas, dodecilas, įvairūs jų šakotosios grandinės izomerai ir panašius, o taip pat tokias grupes, turinčias 1-4 pakaitus, tokius kaip halogenas, pavyzdžiui, F, Br, Cl arba I, arba CF₃, alkoksigrupė, arilas, ariloksigrupė, aril(arilas) arba diarilas, arilalkilas, arilalkiloksigrupė, alkenilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, cikloalkilalikloksigrupė, aminogrupė, hidroksilas, acilas, heteroarilas, heteroariloksigrupė, heteroarilalkilas, heteroarilalkoksigrupė, ariloksialkilas, ariloksiarilas, alkilamidogrupė, alkanoilaminogrupė, arilkarbonilaminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė, halogenalkilas, trihalogenalkilas ir/arba alkiltiogrupė.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "cikloalkilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis, apima sočiųjų arba dalinai nesočiųjų (turinčių 1 arba 2 dvigubuosius ryšius) ciklinių angliavandenilių grupes, turinčias 1-3 žiedus, įskaitant monociklinį alkilą, biciklinį alkilą ir triciklinį alkilą, turinčius iš viso 3-20 sudarančių žiedus anglies atomų, geriau 4-12 sudarančių žiedą anglies atomų, ir jis gali būti kondensuotas su 1 arba 2 aromatiniais žiedais, aprašytais aprašant arilą; šios grupės apima ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, cikloheptilą, ciklooktilą, ciklodecilą ir ciklododecilą, cikloheksenilą,



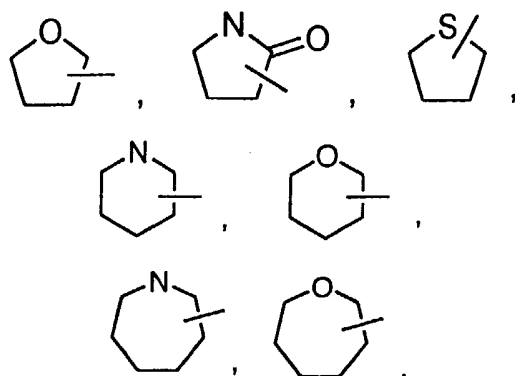
ir kiekvienoje iš šių grupių gali būti nuo 1 iki 4 pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, alkoksigrupė, hidroksilas, arilas, ariloksigrupė, arilalkilas, cikloalkilas, alkilamidogrupė, alkanoilaminogrupė, oksogrupė, acilas, arilkarbonilamino grupė, aminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė ir/arba alkiltiogrupė.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "arilas" arba "Ar", vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia monociklines arba biciklines aromatinės grupės, turinčias žiedo dalyje 6-10 anglies atomų (tokias kaip fenilas arba naftilas) ir jose gali būti nuo vieno iki trijų papildomų žiedų, kondensuotų su Ar (tokių kaip arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedai), o juose gali būti 1, 2, 3 arba 4 pakaitai prie prieinamų anglies atomų, pasirinkti iš vandenilio, halogeno, halogenalkilo, alkilo, alkoksigrupės, halogenalkoksigrupės, alkenilo, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės, alkinilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksigrupės, ariltiogrupės, arilazogrupės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloksigrupės, hidroksilo, nitrogrupės, cianogrupės, aminogrupės, pakeistos aminogrupės, turinčios 1 arba 2 pakaitus (kurie yra alkilas, arilas arba bet kuris iš arilinių junginių, paminėtų apibrėžime), tiolinės grupės, alkiltiogrupės, ariltiogrupės, heteroariltiogrupės, ariltioalkilo, alkoksiariltiogrupės, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, alkilaminokarbonilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkilkarboniloksigrupės, arilkarboniloksigrupės, alkilkarbonilaminogrupės, arilkarbonilaminogrupės, arilsulfinilo, arilsulfinilalkilo, arilsulfonilaminogrupės arba arilsulfonilaminokarbonilo.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "aralkilas", "arilalkilas" arba "aril-žemesnysis alkilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis reiškia aukščiau aptartas alkilo grupes, turinčias arilo pakaitą, tokias kaip benzilo arba fenetilo, arba naftilpropilo, arba arilą, kuris yra apibūdintas aukščiau.

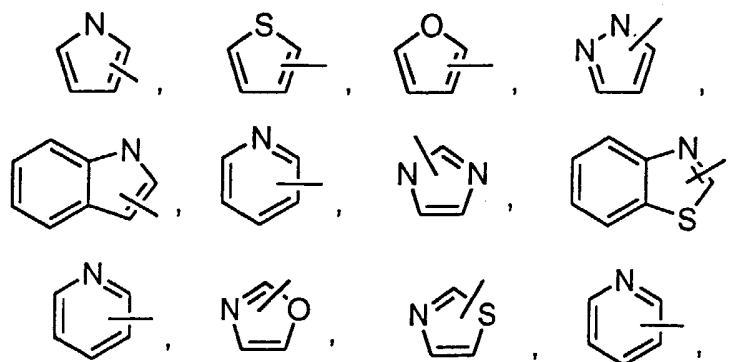
Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "cikloheteroalkilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia 5-, 6- arba 7-narių sotų arba dalinai

nesotų žiedą, kuriame yra 1 arba 2 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis ir/arba siera, prijungtą per anglies atomą arba, jeigu galima, per heteroatomą, esant reikalui, per jungę $(CH_2)_p$ (kur p yra 1, 2 arba 3), tokį kaip:



ir pan. Aukščiau parodytose grupėse gali būti 1-3 pakaitai, tokie kaip bet kuris iš aukščiau apibūdintų alkilo arba arilo pakaitų. Be to, bet kuris iš aukščiau parodytų žiedų gali būti kondensuotas su 1 arba 2 cikloalkilo, arilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedais.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "heteroarilas" (dar vadinamas heteroarilas), vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia 5- arba 6-narį aromatinį žiedą, kuriame yra 1, 2, 3 arba 4 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis arba siera, ir toks žiedas yra kondensuotas su arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedu (pvz. benzotiofenilas, indolilas), prijungtą per anglies atomą arba, jeigu galima, per heteroatomą, esant reikalui, per jungę $(CH_2)_p$ (kuri apibūdinta aukščiau), tokį kaip:



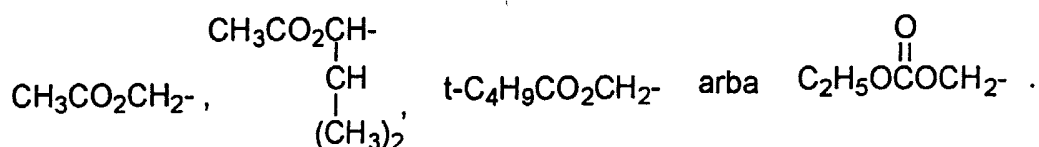
ir panašius.

Heteroarilo grupėse, įskaitant aukščiau parodytas grupes, gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip bet kuris pakaitas, išvardintas aprašant arilą. Be to, bet kuris iš aukščiau parodytų žiedų gali būti kondensuotas su cikloalkilo, arilo, heteroarilo arba cikloheteroarilo žiedu.

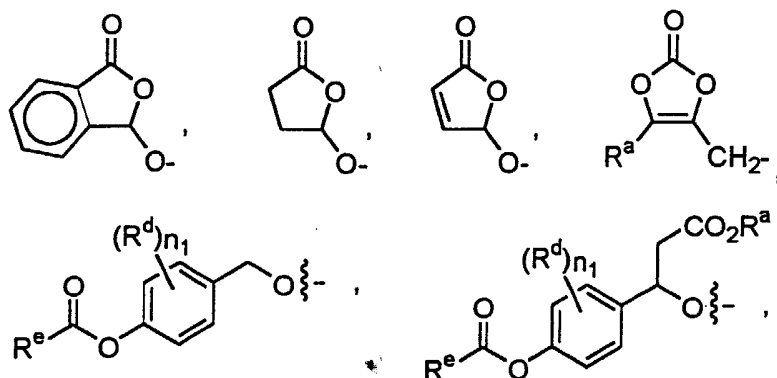
Čia naudojamas terminas "provaistiniai esteriai" apima žinomus tiek fosforo, tiek ir karboksirūgščių provaistinius esterius, tokius kaip panašius į karboksirūgščių metilo, etilbenzilo esterius ir pan. Kitais pavyzdžiais yra tokios grupės: (1-alkanoiloksi)alkilas, kaip antai



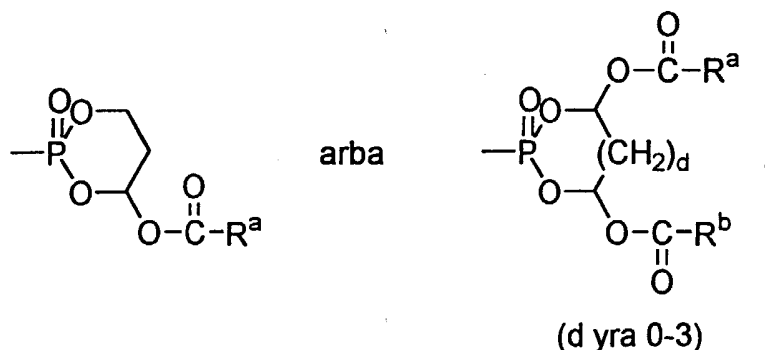
kuriuose R^a , R^b ir R^c yra H, alkilas, arilas arba aril-alkilas, tačiau R^aO negali būti HO. Tokių provaistinių esterių pavyzdžiais yra:



Kitų tinkamų provaistinių esterių pavyzdžiais yra:



kuriuose R^a gali būti H, alkilas (toks kaip metilas arba t-butilas), arilalkilas (toks kaip benzilas) arba arilas (toks kaip fenilas); R^d yra H, alkilas, halogenas arba alkoksigrupė, R^e yra alkilas, arilas, arilalkilas arba alkoksigrupė, o n_1 yra 0, 1 arba 2; arba



Kai aP2 inhibitorius yra rūgšties formoje, jis gali sudaryti farmaciškai priimtina druską, tokią kaip šarminio metalo, tokio kaip litis, natris arba kalis, druska, žemės šarminio metalo, tokio kaip kalcis arba magnis, druska, o taip

pat cinko arba aliuminio ir kitų katijonų, kaip antai amonio, cholino, dietanolamino, etilendiamino, t-butilamino, t-oktilamino, dehidroabietilamino, druska.

Jeigu pageidaujama, α P2 inhibitorius gali būti naudojamas derinyje su kitu priešdiabetiniu agentu (taip pat čia vadinamu "kitas antihiperглиkeminis agentas"), kuris pagal išradimą gali būti vartojamas peroraliniu būdu ta pačia dozuota forma, atskira peroraline dozuota forma arba injekcijomis.

Kitas priešdiabetinis agentas gali būti biguanidas, sulfonilkarbamidas, gliukozidazės inhibitorius, tiazolidindionas, insulino sensibilizatorius, panašus į gliukagoną peptidas-1 (GLP-1), insulinas arba PPAR α/γ dvigubasis agonistas ir/arba meglitinidas.

Manoma, kad α P2 inhibitoriaus naudojimas derinyje su kitu priešdiabetiniu agentu duoda antihiperглиkeminis rezultatus, geresnius negu galima gauti su kiekvienu iš šių vaistų atskirai, ir geresnius, nei susumavus šių vaistų duodamus antihiperглиkeminis efektus.

Šis kitas priešdiabetinis agentas gali būti peroralinis antihiperглиkeminis agentas, geriausia biguaninas, toks kaip metforminas arba fenforminas, arba jų druskos.

Kai kitas priešdiabetinis agentas yra biguanidas, α P2 inhibitorius ir biguanidas turėtų būti naudojami masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 2:1.

Kitas iš tinkamiausių priešdiabetinių agentų gali būti sulfonilkarbamidas, toks kaip gliburidas (taip pat žinomas kaip glibenklamidas), glimepiridas (aprašytas U.S. Patent No. 4,379,785), glipizidas, gliklazidas arba chlorpropamidas, kiti žinomi sulfonilkarbamidai arba kiti antihiperглиkeminiai agentai, kurie veikia β -ląstelių nuo ATP priklausomą kanalą; geriausias iš jų yra gliburidas.

α P2 inhibitorius ir sulfonilkarbamidas turėtų būti naudojami masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,2:1 iki maždaug 10:1.

Peroralinis priešdiabetinis agentas taip pat gali būti gliukozoksidazės inhibitorius, toks kaip akarbozė (aprašytas U.S. Patent No. 4,904,769) arba

miglitolis (aprašytas U.S. Patent No. 4,639,436), kuris gali būti vartojamas atskira peroraline dozuota forma.

aP2 inhibitorius ir gliukozidazės inhibitorius turėtų būti naudojami masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 50:1.

aP2 inhibitorius gali būti naudojamas derinyje su tiazolidindioniniu peroraliniu priešdiabetiniu agentu arba kitais insulino sensibilizatoriais (kurie NIDDM pacientams turi insuliną sensibilizuojantį poveikį), tokiais kaip troglitazonas (Warner-Labert Rezulin®, aprašytas U.S. Patent No. 4,572,912), rosiglitazonas (SKB), pioglitazonas (Takeda), Mitsubishi MCC-555 (aprašytas U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome GL-262570, englitazonas (CP-68722, Pfizer) arba darglitazonas (CP-86325, Pfizer).

aP2 inhibitorius ir tiazolidindionas turėtų būti naudojami masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 5:1.

Sulfonilkarbamidas ir tiazolidindionas, imant peroralinio priešdiabetinio agento mažesnius nei 150 mg kiekius, gali būti įterpti į vieną tabletę su aP2 inhibitoriumi.

aP2 inhibitorius taip pat gali būti naudojamas derinyje su neperoraliniu antihiperглиkeminiu agentu, tokiu kaip insulinas, arba su panašiu į gliukagoną peptidu-1 (GLP-1), tokiu kaip GLP-1 (1-36) amidas, GLP-1 (7-36) amidas, GLP-1 (7-37) (aprašytas Habener, U.S. Patent No. 5,614,492, kurio aprašymas duodamas kaip literatūros šaltinis), kurie gali būti vartojami injekcijomis, arba transderminiais arba žandiniais įtaisais.

Jeigu yra, metmorfinas, sulfonilkarbamidai, tokie kaip gliburidas, glimepridas, glipiridas, glipizidas, chlorpropamidas ir gliklazidas, ir gliukozoksidazės inhibitoriai – akarbozė arba miglitolis – arba insulinas gali būti naudojami aukščiau aprašytose vaisto formose ir Physician's Desk Reference nurodytais kiekiais ir dozėmis.

Jeigu yra, metmorfino arba jo druskos naudojamas kiekis gali būti nuo maždaug 500 iki maždaug 2000 mg per dieną, kuris gali būti skiriamas kaip vienkartinė dozė arba padalintos dozės nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

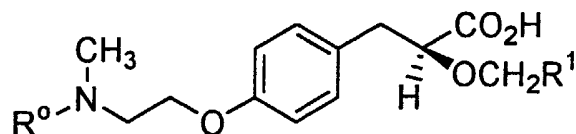
Jeigu yra, tiazolidindioninio priešdiabetinio agento naudojamas kiekis gali būti nuo maždaug 0,01 iki maždaug 2000 mg per dieną, kuris gali būti

skiriamas kaip vienkartinė dozė arba padalintos dozės nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Jeigu yra, insulinas gali būti naudojamas vaisto formomis, kiekiais ir dozėmis, nurodytomis Physician's Desk Reference.

Jeigu yra, GLP-1 peptidai gali būti skiriami peroralinėmis žandinėmis vaisto formomis, vartoti per nosį arba parenteriniu būdu, kaip aprašyta U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 ir 5,631,224, kurie čia duodami kaip literatūros šaltiniai.

aP2 inhibitorius gali būti naudojamas derinyje su kitu priešdiabetiniu agentu, kuris gali būti PPAR α/γ dvigubasis agonistas, toks kaip N-benzildioksotiazolidilbenzamido darinys, aprašytas WO 96/38428, toks kaip 5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoksi-N-[4-(trifluormetil)benzil]-benzamidaz (KRP-297), WO 98/05531 (Ligand Pharmaceuticals, Inc.) aprašyta 2-(4-{2,4-difluorfenil}-1-heptilureido)etil}fenoksi)-2-metilbutan-karboksirūgštis, ir WO 97/25042 bei WO 96/04260 (SKB) aprašytas benzoksazolo ir piridino darinys, kurio struktūra:



arba jo farmaciškai priimtina druska ir/arba jo farmaciškai priimtinas solvatas, kur R^0 reiškia 3-benzoksazolilą arba 2-piridilą, o R^1 reiškia CH_2OCH_3 arba CF_3 , toks kaip (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoksazolil)-N-metilamino]etoksi]fenil]-2-(2-metoksi-etoksi)propano rūgštis arba (S)-3-[4-[2-[N-(2-benzoksazolil)-N-metilamino]etoksi]fenil]-2-(2,2,2-trifluoretoksi)propano rūgštis arba jų farmaciškai priimtina druska. Naudojamos dozės yra nurodytos aukščiau duotuose literatūros šaltiniuose.

aP2 inhibitorius ir PPAR α/γ dvigubasis agonistas turėtų būti naudojami masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 5:1.

Kai aP2 inhibitorius yra naudojamas derinyje su PPAR α/γ dvigubuoju agonistu, darinys gali būti naudojamas peroraline dozuota forma, tokia kaip tabletė arba kapsulė, kas bus aišku šios srities specialistams.

Jeigu yra, meglitinidas, pavyzdžiui, repaglinidas (Prandin[®], Novartis) arba nataglinidas (Starlix[®], Novartis) gali būti vartojamas vaisto formomis, kiekiais ir dozėmis, nurodytomis Physician's Desk Reference.

aP2 inhibitorius ir meglitinidas turėtų būti naudojami masių santykiu nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 50:1.

Gydant šio išradimo būdu, bus naudojami farmacinės kompozicijos, turinčios bent vieną aP2 inhibitorių su bent vienu priešdiabetiniu agentu arba be jo kartu su farmaciniu tirpikliu arba skiedikliu. Farmacinė kompozicija gali būti sukomponuota, naudojant įprastus kietus arba skystus tirpiklius arba skiediklius ir farmacinius priedus, tinkančius norimam vartojimo būdui. Junginiai gali būti skiriami žinduoliams, įskaitant žmones, beždžiones, šunis ir t.t. peroraliniu būdu, pavyzdžiui, tablečių, kapsulių, granulių arba miltelių forma, arba jie gali būti skiriami parenteriniu būdu preparatų injekcijoms forma. Tinkamiausia dozė suaugusiems yra tarp 50 ir 2000 mg per dieną, kuri gali būti skiriama kaip vienkartinė dozė arba kaip atskiros dozės 1-4 kartus per dieną.

Tipiškoje kapsulėje peroraliniam vartojimui yra aP2 inhibitoriaus (250 mg), laktozės (75 mg) ir magnio stearato (15 mg). Mišinys perleidžiamas per 60 mešų sietai ir supilamas į Nr.1 želatininę kapsulę.

Tipiškas preparatas injekcijoms yra pagaminamas aseptiškai įdedant 250 mg aP2 inhibitoriaus į buteliuką, aseptiškai liofilizuojant ir sandariai uždarant. Vartojant, buteliuko turinys sumaišomas su 2 ml fiziologinio tirpalo ir gaunamas preparatas injekcijoms.

Junginių, patenkinančių aukščiau aprašytus struktūros kriterijus, tinkamumas naudoti gali būti įvertintas *in vitro* testavimo sistemoje, kurioje aP2 inhibavimo veiksmingumas nustatomas pagal inhibitoriaus vykdomą fluorescencinio substrato išstūmimą iš aP2. Žemiau aprašytu būdu galima nustatyti inhibitorių inhibicijos konstantos (K_i) reikšmės:

Išgryninto rekombinantinio žmogaus aP2 baltymo pagaminimas.
Rekombinantinis žmogaus aP2 baltymas yra pagaminamas pagal standartinę rekombinantinę DNR technologiją. Būdingu atveju aP2 yra pagaminamas

panaudojant heterologinę ekspresiją *E. Coli* kamieno BL21(D53), transformuotame pET11a vektoriumi, turinčiu pilno ilgio žmogaus aP2 cDNR (Baxa, C.A., Sha, R.S., Buelt, M.K., Smith, A.J., Matarese, V., Chinander, L.I., Boundy, K.L., and Bernlohr, D.A. (1989). Human adipocyte lipid-binding protein: purification of the protein and cloning of its complementary DNA. *Biochemistry* 28: 8683-8690 ir Xu, Z., Buelt, M. K., Banaszak, L. J., and Bernlohr, D.A. (1991). Expression, purification and crystallization of the adipocyte lipid binding protein. *J. Biol. Chem.* 266: 14367-14370). aP2 išskiriamas iš *E. coli* pagal Xu aprašymą, gaunant iš esmės homogeninį aP2 baltymą, kurio molekulinė masė ~14600 daltonų, ir jame nėra endogeninių riebalų rūgščių. Išgrynintas aP2 gali susiristi su vienu moliu laisvos riebalų rūgšties moliui baltymo. Anksčiau buvo parodyta, kad rekombinantinio aP2 baltymo susirišimas ir struktūrinės savybės yra identiškos aP2 baltymui, išskirtam iš riebalinio audinio.

aP2 inhibitorių tyrimas *in vitro*. aP2 inhibitoriai įvertinti homogeniniame fluorescencija paremtame konkurenciniame teste, naudojant rekombinantinį aP2 baltymą ir 1,8-anilinonaftalensulfonrūgštį (1,8-ANS) kaip testo substratą. Šis konkurentinis testas buvo pritaikytas imant anksčiau aprašytas apibendrintas metodikas (Kane, C.D. and Bernlohr, D.A. (1996). A simple assay for intracellular lipid-binding proteins using displacement of 1-anilino-8-sulfonic acid, (1996) *Anal. Biochem.* 233: 197-204 ir Kurian E., Kirk, W. R. and Frendergast, F.G (1996). Affinity of fatty acid for r-rat intestinal fatty acid binding protein. *Biochemistry*, 35, 3865-3874). Metodas remiasi 1,8-ANS fluorescencijos kvantinės išeigos padidėjimu, susijungus su aP2 riebalų rūgšties surišimo vieta. Bandyamas atliekamas naudojant atitinkamas inhibitoriaus, 1,8-ANS ir aP2 baltymo koncentracijas, kad būtų galima apskaičiuoti tiriamųjų junginių inhibitoriaus surišimo konstatntą (K_i). K_i skaičiavimai paremti metodika, kurią anksčiau aprašė Kurian disociacijos konstantų skaičiavimui. Mažesnės K_i reikšmės rodo didesnį junginių giminingumą aP2.

Bandyme, atliekamame su čia aprašytais inhibitoriais, eilė aP2 alikvotų (5 μ M) 10 mM kalio fosfato buferio tirpale (pH 7,0) sumaišoma su ekvimoline

tiriamą junginio koncentraciją, po to pridedama eilė didėjančių koncentracijų 1,8-ANS tirpalų (nuo 0 iki 5 μ M). Bandymas paprastai yra atliekamas 96 duobučių plokštelėje, reagentų pridėjimui naudojant roboto tipo prietaisą (Packard Multiprobe 104). Fluorescencijos reikšmė kiekvienam testui nustatoma naudojant Cytofluor-4000 daugiaduobelinį fluorescencijos plokštelių skaičiuoklį (Perceptive Biosystems), naudojant 360 nm sužadavimo bangos ilgį ir 460 nm emisijos bangos ilgį, arba naudojant kitą tinkamą spektrofluorimetą. Pasiruošiant bandymui, iš pradžių pagaminami tiriamųjų junginių 10 mM tirpalai dimetilsulfoksido. Visi paskesni praskiedimai ir tirpalų pridėjimai atliekami 10 mM kalio fosfato buferyje, pH 7,0.

Inhibitoriaus-aP2 komplekso Rentgeno spindulių kristalografinius tyrimus gali atlikti šios srities specialistas, naudodamas šiuolaikines biofizikos metodikas ir komercinius prietaisus. Tokie kristalografiniai duomenys gali būti naudojami, norint galutinai nustatyti, ar šiame išradime naudojamas junginys atitinka struktūrinius reikalavimus, būtinus aP2 inhibuoti. Toliau pateikiamas tokio Rentgeno spindulių kristalografinio nustatymo pavyzdys:

Kompleksuoto su inhibitoriais aP2 kristalai paprastai auginami panaudojant kabančio lašo metodą. aP2, imant jo 8,3 mg/ml, išlaikomas su 1,5 mM inhibitoriaus tirpalu 0,1 M Tris-HCl pH 8, 1 % m/t DMSO 4 valandas, kad pasiektų pusiausvyrą. 2 μ l lašai, turintys pusiausvyrą pasiekusio baltymo, ir rezervuaro tirpalas 1:1 santykiu pakabinami ant plastikiniu dangteliu uždengtų juostelių ir laikomi, kad pasiektų pusiausvyrą su 1 ml rezervuare esančiu 2,6-3,0 M amonio sulfatu 0,1 M Tris-HCl, pH 8,0. Kristalai paprastai pasirodo per 2-3 dienas ir pasiekia maksimalų dydį per 2 savaites. Duomenys paprastai gaunami nuo atskiro staigiai užšaldyto kristalo (Oxford Cryosystems), naudojant Rigaku sukamą anodą ir Bruker daugialaidžio ploto detektoriaus R-ašies II vaizdo plokštės detektorius. Difrakcija nuo aP2 kristalų buvo puiki. Difrakcija buvo pastoviai stebima esant geresnei nei 2,0 Å skiriamajai gebai, dažnai geresnei nei 1,5 Å skiriamajai gebai. Duomenys buvo apdorojami arba DENZO/SCALEPACK (R-ašies II duomenys), arba Xengen (Bruker duomenys). Struktūrai suderinti naudojama XPLOR, o modeliavimas buvo vykdomas, naudojant molekulių modeliavimo programinį paketą CHAIN. Po vieno derinimo ciklo F_o-F_c žemėlapio nagrinėjimas

paprastai leidžia lengvai įstatyti inhibitorių į aP2 rišančiąją ertmę. Iteracinis pritaikymas ir derinimas buvo tęsiami tol, kol elektroninio tankio žemėlapyje arba laisvajame R nebesimatė pagerėjimo.

Pridedamoje figūroje, kuri yra XVIA junginio, surišto su žmogaus aP2, kompiuteriu sukurtas dalinės rentgenografinės struktūros atvaizdas, figūra iš šviesiai pilkų rutuliukų ir strypelių yra XVIA junginys. Arg106, Arg126 ir Tyr128 liekanos pavaizduotos kaip figūros iš tamsiai pilkų rutuliukų ir strypelių. Tamsūs rutuliai vaizduoja atskiros rišančios kišenės, susidedančios iš Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76, Arg78 liekanų, erdvės užpildymą. XVIA junginio 4-chlorfenilo pakaitas yra parodytas, kaip esantis surištas su šia atskira kišene, o hidroksilo grupė yra prijungta prie Arg-Tyr-Arg liekanų.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. aP2 inhibitorius, skirtas panaudoti diabeto, rezistentiškumo insulinui, nutukimo, hiperglikemijos, hiperinsulinemijos arba padidinto riebalų rūgščių arba glicerolio kiekio, arba hipertrigliceridemijos gydymui.

2. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius jungiasi prie aP2 baltymo ir inhibuoja jo funkciją ir/arba jo sugebėjimą surišti laisvasias riebalų rūgštis.

3. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius turi vandenilinio ryšio donorinę arba akceptorinę grupę ir su aP2 baltymu sąveikauja tiesiogiai arba per įsiterpusią vandens molekulę, susidarant arba joniniam, arba vandeniliniam ryšiui su viena, dviem arba trimis iš trijų aminorūgščių liekanų, žmogaus aP2 pažymėtų Arg106, Arg126 ir Tyr128.

4. Inhibitorius pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandenilinio ryšio donorinė arba akceptorinė grupė yra rūgštinės prigimties.

5. Inhibitorius pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas aP2 inhibitorius turi papildomą pakaitą, kuris rišasi su ir/arba sąveikauja su atskira kišene aP2 baltyme, kurią žmogaus aP2 apsprendžia apytikriai Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76, Arg78 liekanos.

6. Inhibitorius pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas papildomas pakaitas minėtame aP2 inhibitoriuje yra hidrofobinės prigimties.

7. Inhibitorius pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad erdvinis atstumas nuo vandenilinio ryšio donorinės/akceptorinės grupės iki papildomo pakaito minėtame aP2 inhibitoriuje yra nuo 7 iki 15 angstromų.

8. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra gydomas II tipo diabetas.

9. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra naudojamas jo farmaciškai priimtinos druskos arba jo provaistinio esterio formoje.

10. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius turi oksazolo arba analogišką žiedą, yra pirimidino darinys arba piridazinono darinys.

11. Inhibitorius pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra pakaitų turintis benzoilo arba bifetil-2-oksazolalkano rūgšties darinys, oksazolo darinys, 2-tio-4,5-difeniloksazolo S-darinys, fenil-heterociklinio oksazolo darinys, diariloksazolo darinys, 4,5-difeniloksazolo darinys, oksazolkarboksirūgšties darinys, feniloksazoliloksazolo darinys arba 2-(4,5-diaril)-2-oksazolilo pakaitą turinčios fenoksialkano rūgšties darinys.

12. Inhibitorius pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra 2-benzilokspirimidino darinys, dihidro(alkiltio)(naftilmetil)-okspirimidino darinys, tiouracilo darinys arba α -pakeistas pirimidintioalkilo arba alkilo eterio darinys.

13. Inhibitorius pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra piridazinonacto rūgšties darinys.

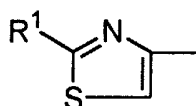
14. Inhibitorius pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra

(I) pakaitų turintis benzoilbenzeno arba bifetilalkano rūgšties darinys, turintis struktūrą:

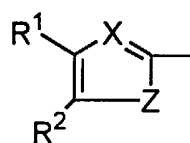


kurioje:

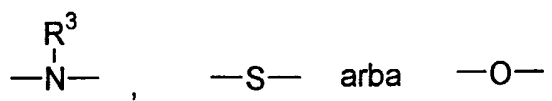
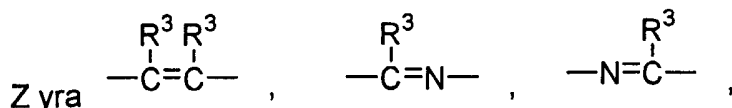
A yra grupė, kurios formulė



arba



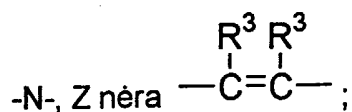
kurioje



R^1 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba fenilas;

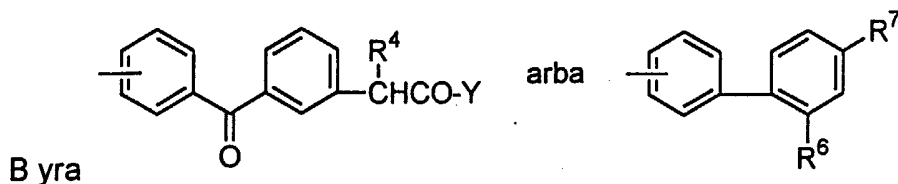
R^2 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; arba

R^1 ir R^2 , paimti kartu, sudaro benzeno žiedą, su išlyga, kad kai X yra



R^3 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;

n yra 1-2;

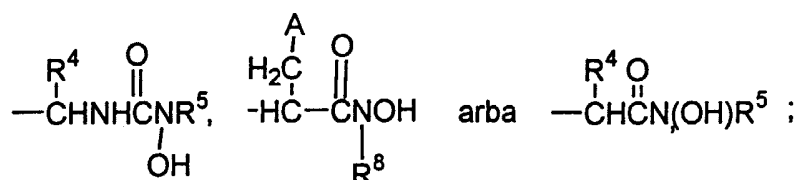
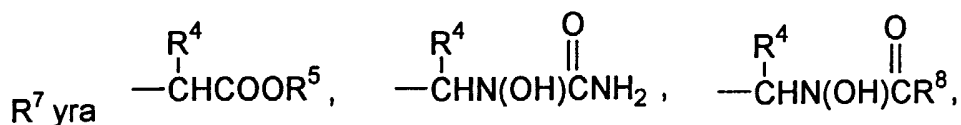


kur

Y yra OR^5 arba N(OH)R^8 ;

R^4 ir R^5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;

R^6 yra vandenilis, halogenas arba nitrogrupė;



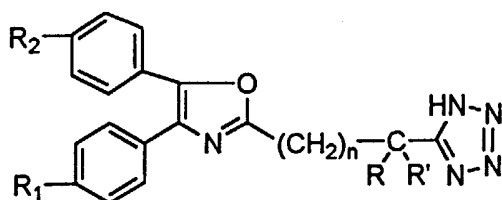
R^8 yra žemesnysis alkilas;

m yra 0-3;

arba jų farmakologiškai priimtinos druskos;

(II) oksazolo dariniai, kurie turi struktūrą:

II



kurioje:

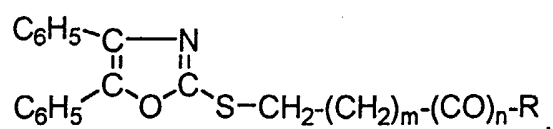
R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio atomą arba alkilo radikalą, turintį 1 arba 2 anglies atomus,

R_1 ir R_2 yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio arba halogeno atomus arba alkiloksi-radikalus, kurių alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų tiesioje arba šakotoje grandinėje, ir

n lygu 3-6, o taip pat jų druskos;

(III) 2-tiol-4,5-difeniloksazolo S-dariniai, kurie turi struktūrą:

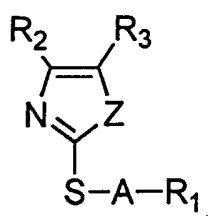
III



kurioje m yra 0, 1 arba 2, n yra 1, o R reiškia hidroksilą, alkoksigrupę arba aminogrupę, ir jų farmaciškai priimtinos adityvinės druskos;

(IV) azolo dariniai, turintys struktūrą:

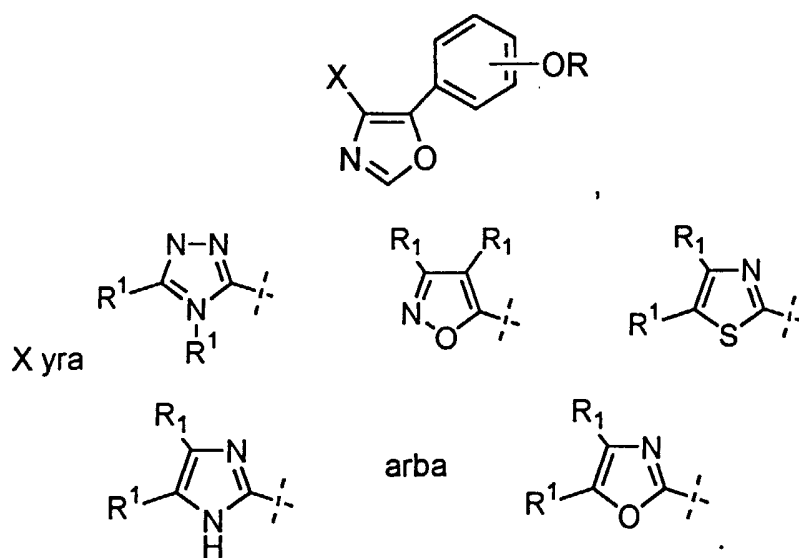
IV



kurioje R_1 yra karboksigrupė, esterinta karboksigrupė arba kita funkciškai modifikuota karboksigrupė; ir R_2 , ir R_3 yra arilas, turintis iki 10 anglies atomų; A yra C_nH_{2n} , kurioje n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10 imtinai; o Z yra O arba S, ir jų fiziologiškai priimtinos druskos;

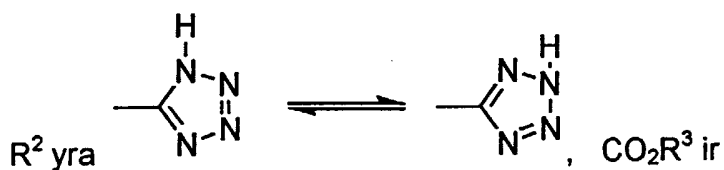
(V) fenil-heterocikliniai oksazolo dariniai, turintys struktūrą:

V



R yra CH_2R^2 ;

R^1 yra Ph arba Th;

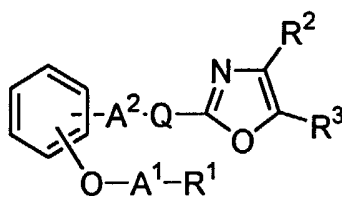


R^3 yra H arba C_1 - C_4 žemesnysis alkilas;

arba jų farmaciškai priimtinos druskos;

(VI) diariloksazolo dariniai, turintys struktūrą:

VI



kurioje R^1 yra karboksigrupė arba blokuota karboksigrupė,

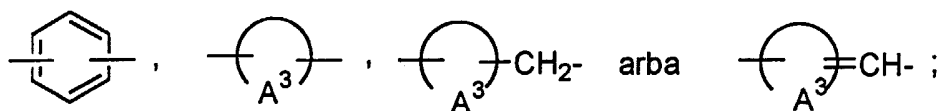
R^2 yra arilas,

R^3 yra arilas,

A^1 yra žemesnysis alkilenas,

A^2 yra jungtis arba žemesnysis alkilenas ir

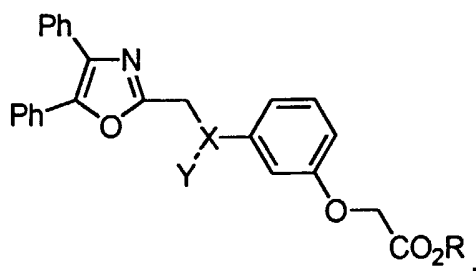
-Q- yra



(kur  yra ciklo(žemesnysis)alkanas arba ciklo(žemesnysis)alkenas, ir kiekviename iš jų gali būti tinkamas pakaitas(ai);

(VII) 4,5-difeniloksazolo dariniai, turintys struktūrą:

VIIA



kurioje

R yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas,

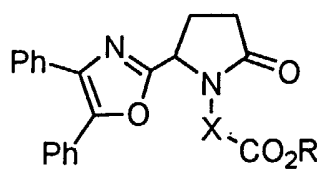
X yra N arba CH,

Y yra H arba CO_2R^1 arba COR^2 , su išlyga, kad kai X yra CH, Y nėra H,

R^1 yra C_1-C_5 žemesnysis alkilas arba fenilmetilas, ir

R^2 yra C_1-C_5 alkilas;

VII B



kurioje

R yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas,

X yra $(CH_2)_n$ arba para- arba meta-pakeistas fenilas, kuriame pakaitas yra OR^2 ,

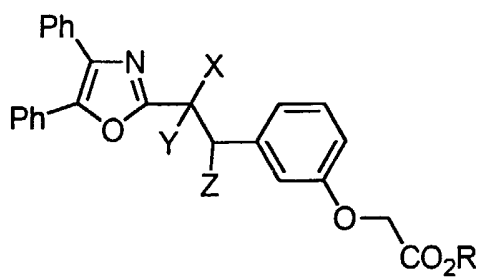
R^2 yra C_1-C_5 alkilas, ir

n yra sveikas skaičius nuo 4 iki 8,

ir jų farmaciškai priimtinos druskos;

(VIII) oksazolkarboksirūgšties dariniai, turintys struktūrą:

VIII



kurioje

Y ir Z, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba kartu sudaro ryšį;

X yra CN, CO_2R^1 arba $CONR^2R^3$;

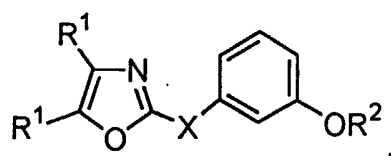
R ir R^1 nepriklausomai vienas nuo kito arba kartu yra H, Na arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas;

R^2 ir R^3 nepriklausomai vienas nuo kito arba kartu yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas;

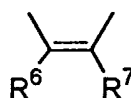
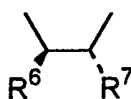
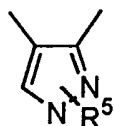
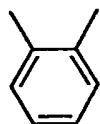
arba jų šarminių metalų druskos;

(IX) feniloksazoliloksazolo dariniai, turintys struktūrą:

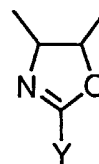
IX



kurioje

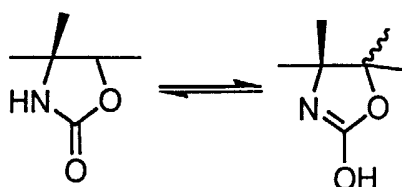


arba



X yra

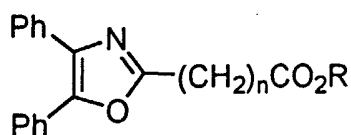
Y yra CH₃, Ph arba OH, su išlyga, kad kai Y yra OH, junginys egzistuoja keto-enolinės tautomerijos formose

R¹ yra Ph arba Th;R² yra CH₂R³;R³ yra CO₂R⁴;R⁴ yra H arba C₁-C₅ žemesnysis alkilas;R⁵ yra H arba CH₃; R⁶ yra OHCHN arba H₂N; oR⁷ yra H arba OH;

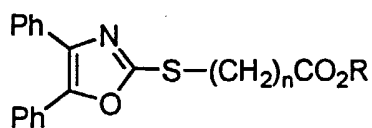
arba jų farmaciškai priimtinos druskos;

(X) 2-(4,5-diaril)-2-oksazolino pakaitą turinčios fenoksialkaninės rūgštys ir esteriai, turintys struktūrą:

XA

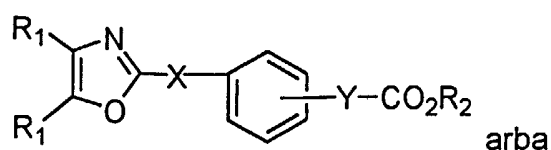


XB

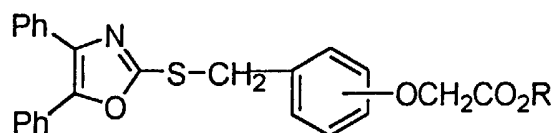


(kuriose n yra 7-9, o R yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; arba kai R yra vandenilis, jų šarminių metalų druskos),

XC



XD



kurioje

R_1 yra fenilas arba tienilas;

R_2 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba kartu su CO_2 yra tetrazol-1-ilas;

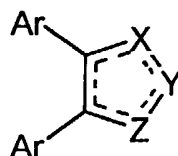
X yra divalentė jungianti grupė, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ ir CH_2O ;

Y yra divalentė jungianti grupė, prijungta prie fenilo 3- arba 4-padėties, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš OCH_2 , CH_2CH_2 ir $\text{CH}=\text{CH}$,

arba, kai R_2 yra vandenilis, jo šarminio metalo druska;

(XI) pakeisti 4,5-diarilheterociklai, turintys formulę:

XI



kurioje

kiekviena Ar grupė yra ta pati arba skirtinga ir yra galintis turėti pakaitų fenilas arba galintis turėti pakaitų heteroarilas;

X yra azotas arba CR^1 ;

Y yra azotas, $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{A}$ arba $\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{A}$;

Z yra azotas, deguonis arba $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{A}$, o punktyrinė linija reiškia, kad gali būti dvigubasis ryšys, susidarant pilnai nesočiam heterocikliniam žiedui;

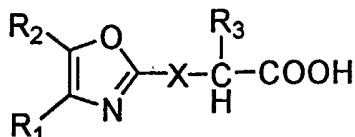
R^1 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, galintis turėti pakaitų fenilas arba galintis turėti pakaitų heteroarilas;

n yra nuo 4 iki 12; ir

A yra CO_2H arba grupė, kurią galima hidrolizuoti į CO_2H , 5-tetrazolilas, SO_3H , $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ arba $\text{P}(\text{O})(\text{R})(\text{OR})$, kur R yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, arba jų farmaciškai priimtinos druskos;

(XII) junginiai, turintys struktūrą:

XII



kurioje

X yra O arba S,

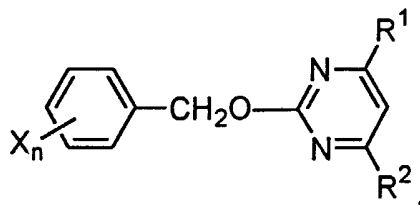
R_1 yra H, fenilas arba fenilas, kaip pakaitus turintis F, Cl, Br arba alkoksigrupę,

R_2 yra H, alkilas, fenilas arba fenilas, kaip pakaitus turintis F, Cl, Br arba alkoksigrupę, ir

R_3 yra H arba alkilas;

(XIII) 2-benziloksipirimidino dariniai, turintys tokią struktūrą:

XIII



kurioje

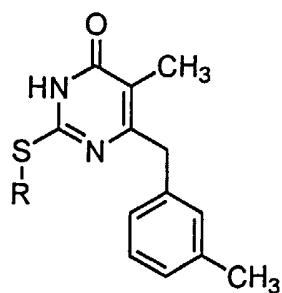
R^1 ir R^2 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, halogenas, hidroksilas, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkilas, $\text{C}_1\text{--C}_4$ halogenalkilas, $\text{C}_3\text{--C}_5$ alkenilas, $\text{C}_3\text{--C}_5$ alkinilas, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkoksigrupė, $\text{C}_1\text{--C}_4$ halogenalkoksigrupė, $\text{C}_3\text{--C}_5$ alkeniloksigrupė, $\text{C}_3\text{--C}_5$ alkiniloksigrupė, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkiltiogrųė arba fenilas, su išlyga, kad bent vienas iš R^1 ir R^2 turi būti hidroksilas;

n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5; ir

kiekvienas iš X, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, jei n yra didesnis už 1, yra halogenas, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkilas, $\text{C}_1\text{--C}_4$ halogenalkilas, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkoksigrupė, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkiltiogrųė, $\text{C}_7\text{--C}_9$ aralkiloksigrųė, fenilas, hidroksimetilas, hidroksikarbonilas, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkoksikarbonilas arba nitrogrupė.

(XIV) dihidro(alkiltio)(naftilmetil)oksopirimidinai, kurie turi struktūras:

XIVA

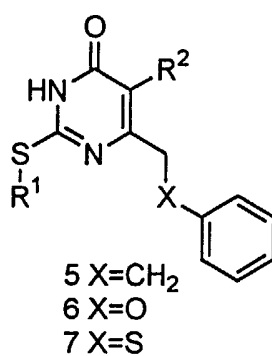


3a R = antr.-butilas

3b R = ciklopentilas

3c R = cikloheksilas

XIVB

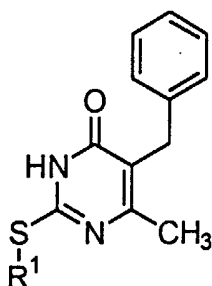


5 X=CH₂

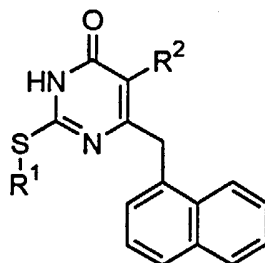
6 X=O

7 X=S

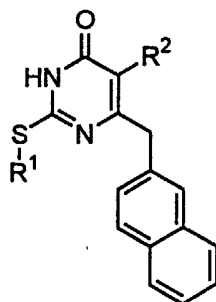
XIVC



XIVD



XIVE

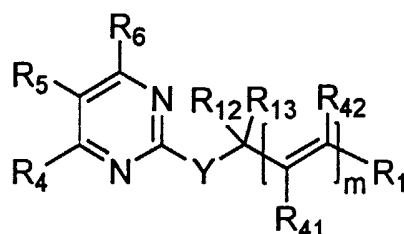


R^1 = antr.-butilas, ciklopentilas, cikloheksilas;

R^2 = H, CH₃, įskaitant aukščiau parodytus tautomerus;

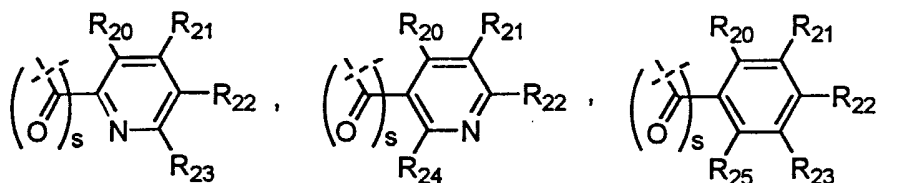
(XVI) α -pakeisti pirimidin-tioalkilo ir alkilo eteriai, turintys struktūrą:

XVI



kurioje m yra 0 arba 1;

R^1 yra pasirinktas iš $-\text{CO}_2\text{R}_{53}$, $-\text{CONR}_{54}\text{R}_{55}$,



kur s yra 0 arba 1, o R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} ir R_{25} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksigrupės, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkiltiogrųpės, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, -halogeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, fenilo, feniltiogrųpės, -stirilo, $-\text{CO}_2(\text{R}_{31})$, $-\text{CON}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, $-\text{CO}(\text{R}_{31})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}_{31})(\text{R}_{33})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{31})(\text{CO}(\text{R}_{33}))$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{31})(\text{SO}_2(\text{R}_{33}))$, arba kur R_{20} ir R_{21} , arba R_{21} ir R_{22} , arba R_{22} ir R_{23} paimti kartu sudaro penkianarį arba šešianarį sotų arba nesotų žiedą, turintį 0 arba 1 deguonį, azotą arba sierą, ir nesočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksigrupė, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilas, $-\text{CF}_3$, halogenas, $\text{CO}_2(\text{R}_{31})$, $-\text{CON}(\text{R}_{31})(\text{R}_{32})$, $-\text{CO}(\text{R}_{31})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{31})(\text{CO}(\text{R}_{33}))$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{31})(\text{SO}_2(\text{R}_{33}))$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ arba $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, arba fenilas, o sočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai,

tokie kaip C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, arba viena okso grupė ($=O$);

kur n yra 0-3, o R_{31} , R_{32} ir R_{33} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš

$-H$,

C_1 - C_6 alkilo,

fenilo, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$ arba $-CN$,

arba kur R_{31} ir R_{32} , paimti kartu su prijungtu azotu, sudaro žiedą, pasirinktą iš $-$ pirolidinilo, $-$ piperidinilo, -4 -morfolinilo, -4 -tiomorfolinilo, -4 -piperazinilo, -4 -(1- C_1 - C_6 alkil)piperazinilo, arba narį, pasirinktą iš:

1-cikloheksenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoksazolilo, 2-benzimidazolilo, 2-oksazolilo, 4-oksazolilo, 2-tiazolilo, 3-izoksazolilo, 5-izoksazolilo, 5-metil-3-izoksazolilo, 5-fenil-3-izoksazolilo, 4-tiazolilo, 3-metil-2-pirazinilo, 5-metil-2-pirazinilo, 6-metil-2-pirazinilo, 5-chlor-2-tienilo, 3-furilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, 2H-1-benzopiran-3-ilo, 2,3-dihidrobenezopiran-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, chinoksalin-2-ilo, piperon-5-ilo, 4,7-dichlorbenzoksazol-2-ilo, 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-6-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 4-metilpirimidin-6-ilo, 6-chlorpiperon-5-ilo, 5-chlorimidazol[1,2-a]piridin-2-ilo, 1-H-inden-3-ilo, 1-H-2-metil-inden-2-ilo, 3,4-dihidronaft-1-ilo, S-4-izopropenilcikloheksen-1-ilo arba 4-dihidronaft-2-ilo;

kur R_{53} yra pasirinktas iš $-H$, C_1 - C_6 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, fenilo (kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$, CN) arba penkianario, arba šešianario nesotaus žiedo, turinčio 0 arba 1 deguonį, azotą arba sierą, kur nesotus žiedas gali turėti pakaitų, tokių kaip $-H$, C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$;

kur R_{54} ir R_{55} , vienodi arba skirtingi, yra pasirinkti iš $-H$, C_1 - C_6 alkilo, alilo arba fenilo (kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė arba $-CF_3$), arba paimti kartu su prijungtu azotu sudaro žiedą, pasirinktą iš $-$ pirolidinilo, $-$ piperidinilo, -4 -morfolinilo, -4 -tiomorfolinilo, -4 -piperazinilo, -4 -(1- C_1 - C_6 alkil)piperazinilo;

R_{41} ir R_{42} , vienodi arba skirtingi, yra pasirinkti iš $-H$ ir C_1-C_4 alkilo;

R_{12} yra pasirinktas iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{alkilas})(C_1-C_6\text{alkilas})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6\text{alkilas})$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ arba $-CF_3$;

R_{13} yra pasirinktas iš $-H$, C_1-C_6 alkilo arba $-CF_3$;

Y yra pasirinktas iš $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ arba $-O-$;

R_4 yra $-OH$;

R_5 yra pasirinktas iš $-H$, $-C_2H_4OH$, $-C_2H_4O-TBDMS$, halogeno, C_3-C_6 cikloalkilo, C_1-C_3 alkoksigrupės, $-CH_2CH_2Cl$ arba C_1-C_4 alkilo, su išlyga, kad R_5 nėra izobutilas;

arba, kai R_6 yra hidroksilas, R_4 ir R_5 paimti kartu sudaro penkianarį arba šešianarį sotų arba nesotų žiedą, kuris kartu su pirimidino žiedu sudaro grupę, susidedančią iš 7H-pirololo[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidino, furo[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-furo[2,3-d]pirimidino, tieno[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidino, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino, 1H-purino, pirimido[4,5-d]pirimidino, pteridino, pirido[2,3-d]pirimidino arba chinazolino, kur nesočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, C_3-C_8 cikloalkilas, $-CF_3$, halogenas, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, o sočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, arba viena okso grupė ($=O$); ir

R_6 yra pasirinktas iš $-H$, $-OH$, halogeno, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2(R_{61})$, $-C(O)R_{61}$ arba $-C(O)N(R_{61})(R_{62})$, kur R_{61} ir R_{62} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš

$-H$,

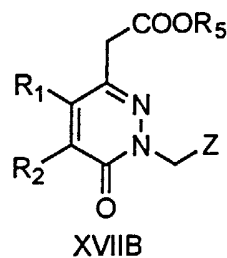
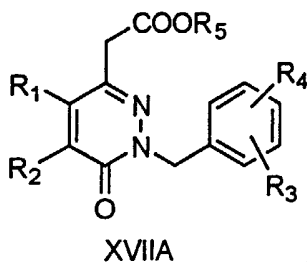
C_1-C_6 alkilo,

fenilo, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$ arba $-CN$,

arba kur R_{61} ir R_{62} , paimti kartu su prijungtu azotu, sudaro žiedą, pasirinktą iš -pirolidinilo, -piperidinilo, -4-morfolinilo, -4-tiomorfolinilo, -4-piperazinilo arba -4-(C_1-C_6 alkil)piperazinilo;

jų farmaciškai priimtinos druskos, hidratai, N-oksida ir solvatai;

(XVII) junginiai, turintys tokias struktūras:



kuriose R_1 ir R_2 yra H, alkilas, arilas arba arilalkilas, kur alkile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, CF_3 , CH_3O , CH_3S , NO_2 , arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti metilendioksigrupę, arba

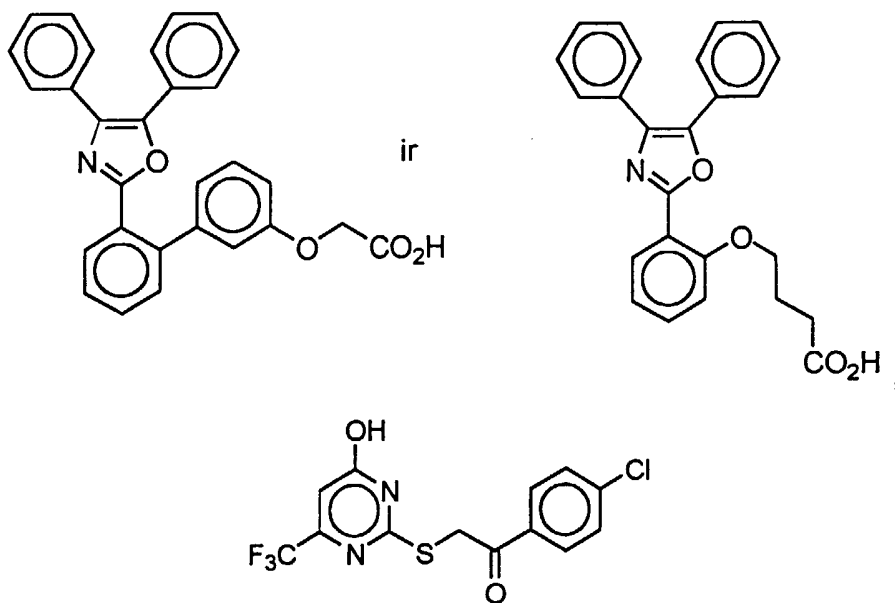
R_1 ir R_2 gali sudaryti C_3 - C_7 nearomatinį žiedą arba heterociklą, kuris gali būti piridinas, pirazinas, pirimidinas, piridazinas, indolas arba pirazolas, arba deguonį turintis heterociklas, kuris gali būti piranas arba furanas, arba sierą turintis heterociklas, kuris gali būti tiopiranas arba tiofenas; šiuose heterocikluose, kaip pakaitai, gali būti halogenas arba alkilas,

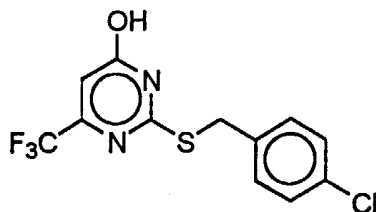
R_3 ir R_4 yra H, alkilas, halogenas, CF_3 , CH_3O , CH_3S arba NO_2 , arba R_3 ir R_4 su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti metilendioksigrupę,

R_5 yra H, o

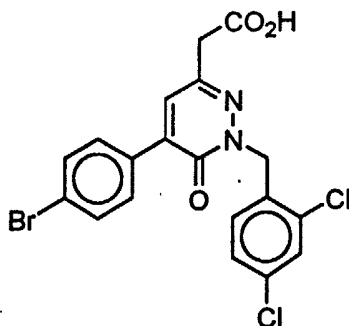
Z yra heterociklas, kuris gali būti piridinas, tiazolas, benzotiazolas, benzimidazolas arba chinolinas, ir Z grupėje gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas arba alkilas.

15. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius turi struktūrą:





arba



16. Farmacinis derinys, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį sudaro aP2 inhibitorius ir kito tipo priešdiabetinis agentas.

17. Derinys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kitas priešdiabetinis agentas yra biguanidas, sulfonilkarbamidas, gliukozoksidazės inhibitorius, tiazolidindionas, insulino sensibilizatorius, panašus į gliukagoną peptidas-1 (GLP-1), insulinas, PPAR α/γ dvigubasis agonistas ir/arba meglitinidas.

18. Derinys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priešdiabetinis agentas yra metforminas, gliburidas, glimepiridas, glipiridas, glipizidas, chlorpropamidas, gliklazidas, akarbozė, miglitolis, troglitazonas, insulinas, KRP-297, repaglinidas ir/arba nataglinidas.

19. Derinys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitoriaus ir priešdiabetinio agento masių santykis yra nuo 0,01 iki 100:1.

20. Derinys pagal 16 punktą, skirtas panaudoti rezistentiškumo insulinui, diabeto, nutukimo, hiperglikemijos, hiperinsulinemijos arba padidinto riebalų rūgščių arba glicerolio kiekio kraujyje, arba hipertrigliceridemijos gydymui.

1/1

