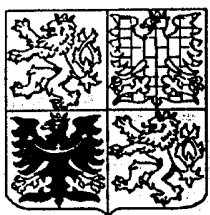


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 04.06.93

(32) 11.06.92

(31) 92/897210

(33) US

(40) 15.02.95

(21) 1083-93

(13) A3

6(51)

C 07 C 211/63

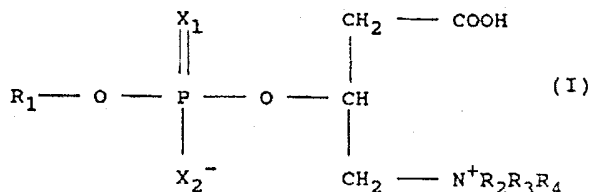
C 07 F 9/06

(71) SANDOZ A.G., Basle, CH;

(72) Anderson Robert Charles, Allamuchy Township, NJ, US;
Bebernitz Gregory Raymond, Warwick, NY, US;
Fraser James Donald, West Caldwell, NJ, US;
Hughes Jeffrey Wayne, Hopatcong, NJ, US;
Kapa Prasad Koteswara, Parsippany, NJ, US;
Prashad Mohavir, Hopatcong, NJ, US;
Smith Howard Charles, Plainsboro, NJ, US;
Villhauer Edwin Bernard, Morristown, NJ, US;

(54) Deriváty fosfínyloxypropanaminiových vnitřních solí

(57) Jsou popsány sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituenty mají různé významy, ve formě kyseliny nebo soli, fyziologicky hydrolýzovatelného esteru nebo ve formě prekursoru léčiva. Tyto sloučeniny se mohou vyrobit různými způsoby, například kondenzací doprovázenou oxidací nebo thiolací a hydrolýzou nebo thiolýzou, nebo redukcí nitroskupiny, jako substituentu na aromatickém kruhu, za vzniku aminoskupiny. Sloučeniny podle vynálezu mají hypoglykemický účinek a proto se doporučuje, aby byly použity při ošetřování cukrovky.



1

9



•

1

2

4

I

rozvětvenou ω -trifluoralkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části,

R_6 znamená alkylenovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku ve skupině vzorce R_5-Y-R_6- je od 7 do 19,

R_7 znamená nesubstitovanou fenylovou, fenoxifyfenylovou, bifenylovou, naftylovou nebo naftyloxyfenylovou skupinu nebo znamená fenylovou, fenoxifyfenylovou, bifenylovou, naftylovou nebo naftyloxyfenylovou skupinu, které jsou monosubstituovány, navzájem nezávisle disubstituovány nebo navzájem nezávisle trisubstituovány atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo acetylovou skupinou,

R_8 znamená alkylenovou skupinu se 3 až 15 atomy uhlíku s přímým řetězcem; skupinu vzorce $-(CH_2)_m-N(R_{10})CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CON(R_{10})-(CH_2)_n-$ nebo skupinu vzorce $-CH_2R_{11}OR_{12}-$,

kde m a n znamenají nezávisle na sobě číslo od 1 do 7,

R_{10} znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R_{11} představuje alkylenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

R_{12} představuje alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy

uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku v arylových substituentech v R_7 a celkový počet atomů uhlíku v R_8 , nepočítaje s významem R_{10} , je od 3 do 15 a

R_2 , R_3 a R_4 znamenají vždy nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

ve formě volné kyseliny nebo soli, fyziologicky hydrolyzovatelného esteru nebo ve formě prekursoru léčiva, které se zde dále zkráceně označují jako "sloučeniny podle tohoto vynálezu".

X_1 a X_2 znamenají s výhodou v obou případech atom kyslíku nebo jeden ze substituentů X_1 a X_2 výhodně představuje atom kyslíku. X_1 a X_2 zvláště znamenají vždy atom kyslíku. R_1 výhodně představuje skupinu vzorce R_5-Y-R_6- . R_2 , R_3 a R_4 s výhodou znamenají methyl. Výhodně substituent Y znamená skupinu vzorce $-O-$ nebo $-CH_2-$, obzvláště výhodně skupinu $-CH_2-$. Z s výhodou znamená atom kyslíku. R_5 výhodně značí skupinu s přímým řetězcem, výhodně alkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v přímém řetězci, zejména hexyl. R_6 s výhodou znamená alkylenovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, obzvláště heptylen. Pokud Y znamená skupinu vzorce $-O-$ nebo $-S-$, celkový počet atomů uhlíku ve skupině vzorce R_5-Y-R_6- je s výhodou od 11 do 17. Pokud Y představuje skupinu vzorce $-CH_2-$, celkový počet atomů uhlíku ve skupině vzorce R_5-Y-R_6- je s výhodou od 12 do 16. Skupina vzorce R_5-Y-R_6- obzvláště znamená tetradecyl. R_7 výhodně představuje popřípadě substituovaný fenyl, fenoxifenyl nebo naftyl a zejména jde o popřípadě substituovaný fenyl. Je-li fenyl substituován, jde výhodně o monosubstituovaný fenyl, zvláště v poloze 4. R_8 s výhodou znamená alkylenovou skupinu s přímým řetězcem,

obzvláště skupinu vzorce $-(CH_2)_{3-6}-$, zejména butylen. R_{10} výhodně znamená atom vodíku nebo metyl. R_{11} a ω -trifluoralkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části mají s výhodou přímý řetězec. Celkový počet atomů uhlíku ve skupině R_8 , aniž by se počítalo s významem R_{10} , je s výhodou od 5 do 12.

Atomem halogenu je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a s výhodou jde o atom fluoru nebo chloru. Alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku výhodně znamená methyl. Alkoxyskupina s 1 až 8 atomy uhlíku s výhodou je představována alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a zvláště jde o hexyloxyskupinu.

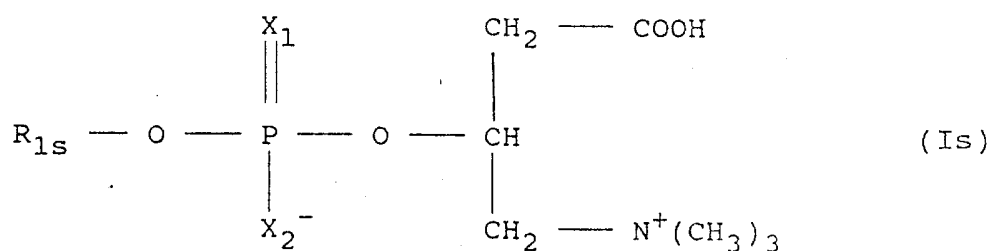
Soli, například kovové soli, jako je sůl sodná nebo draselná, a adiční soli s kyselinami, jako je hydrochlorid, se mohou tvořit za použití obvyklých způsobů, například adiční soli s kyselinami vznikají reakcí s vhodnou kyselinou. Výhodnými solemi jsou soli farmakologicky přijatelné.

Farmakologicky hydrolýzovatelné estery zahrnují nejen estery, které se vytvořily se zbytkem karboxylové kyseliny z karnitinové části, ale také orthoestery vzniklé na fosfátové části, například allylester. Estery odvozené od karboxylové kyseliny se mohou vyrábět například reakcí sloučeniny obecného vzorce II s požadovanou formou esteru karnitinu obecného vzorce III. Fosfátové estery se mohou vyrábět například reakcí produktu reakce sloučeniny obecného vzorce II a sloučeniny obecného vzorce III s vhodným alkoholem předtím, než se zpracuje produkt s halogenistanem alkalického kovu, jak je popsáno dále. Tento vynález také zahrnuje formy prekursoru léčiva odvozené od sloučenin obecného vzorce I. Takové prekurzory léčiva jsou známe a jsou popsány v literatuře, například v přihlášce podané podle Smlouvy o patentové spolupráci (PCT) WO91/19721. Tyto estery

a prekurzory léčiva zahrnují pivaloyloxymethylester, 4-(2-methoxyfenoxy)-2-methylbutyryloxymethylester, N,N-dimethoxyethylkarbamoylmethylester, N-(3,6,9-trioxadecyl)-N-methylkarbamoylmethylester, N-(3,6-dioxaheptyl)-N-methylkarbamoylmethylester, N,N-dipentylkarbamoylmethylester, N,N-dipropylkarbamoylmethylester, N,N-dibutylkarbamoylmethylester a N-(2-methoxyfenoxyethyl)-N-methylkarbamoylmethylester karnitinu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou vyskytovat ve formě opticky aktivních isomerů a mohou se dělit a získávat obvyklými technickými způsoby. L-Karnitinové formy sloučenin jsou výhodné. Sloučeniny, ve kterých jeden ze substituentů X_1 a X_2 znamená atom síry, mohou se vyskytovat v tautomerní formě a ve formě diastereomerů a mohou se také dělit a získávat obvyklými technickými způsoby. Obdobně sloučeniny podle tohoto vynálezu, které obsahují dvojnou vazbu, mohou být ve formě geometrických isomerů, které se mohou snadno dělit a získávat obvyklými způsoby. Takové isomerní formy jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu.

Další podskupinou sloučenin podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Is



ve kterém

X_1 a X_2 mají výše uvedené významy a

R_{1S} znamená skupinu vzorce $R_5-Y_S-R_6-$ nebo $R_{7S}-Z-R_{8S}-$,

kde Y_S představuje skupinu vzorce $-O-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$,
 $-C\equiv C-$, $-N(CH_3)CO-$, $-N(CH_2CH_3)CO-$ nebo $-CON(CH_3)-$,

Z , R_5 a R_6 mají výše uvedené významy a

celkový počet atomů uhlíku ve skupině vzorce
 $R_5-Y_S-R_6-$ je od 7 do 19,

R_{7S} znamená nesubstitovanou fenylovou, fenoxifyfenylovou, naftylovou nebo naftyloxyfenylovou skupinu nebo znamená fenylovou, fenoxifyfenylovou, naftylovou nebo naftyloxyfenylovou skupinu, které jsou monosubstituovány, navzájem nezávisle disubstituovány nebo navzájem nezávisle trisubstituovány atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, trifluor-methoxyskupinou nebo acetylovou skupinou,

R_{8S} znamená alkylenovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku s přímým řetězcem nebo skupinu vzorce
 $-(CH_2)_m-N(CH_3)CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CON(CH_3)-(CH_2)_n-$
nebo $-CH_2R_{11S}OR_{12S}-$,

kde m a n mají výše uvedené významy,

R_{11S} představuje alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

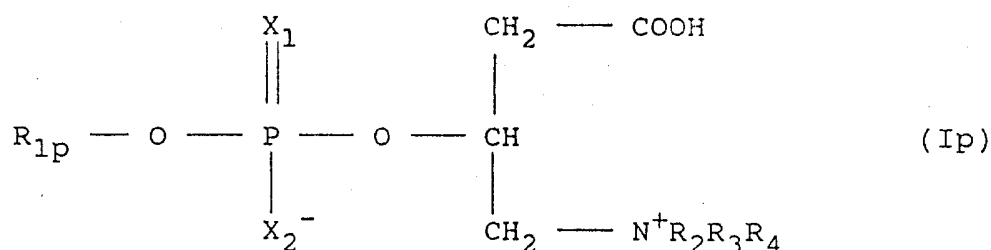
R_{12S} představuje alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku v arylových substituentech

v R_{7S} a celkový počet atomů uhlíku v R_{8S} , nepočítaje s methylovou skupinou připojenou k atomu dusíku, je od 3 do 15,

ve formě volné kyseliny nebo soli, allylesteru, pivaloyloxy-methylesteru nebo N,N-diethylkarboxamidylmethylesteru karboxylové kyseliny nebo allyl-orthoesteru fosfatidové kyseliny.

Další podskupinou sloučenin podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ip



ve kterém

X_1 , X_2 , R_2 , R_3 a R_4 mají výše uvedené významy a

R_{1p} znamená skupinu vzorce $\text{R}_{5p} - \text{Y}_p - \text{R}_{6p}$ nebo $\text{R}_{7p} - \text{Z}_p - \text{R}_{8p}$,

kde Y_p představuje skupinu vzorce $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

Z_p znamená skupinu $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

R_{5p} představuje alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

R_{6p} znamená alkylénovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku ve skupině $R_{5p}-Y_p-R_{6p}$ je od 7 do 19,

R_{7p} znamená nesubstitovanou fenylovou, bifenylovou nebo naftylovou skupinu nebo znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, které jsou monosubstituovány, navzájem nezávisle disubstituovány nebo navzájem nezávisle trisubstituovány atomem halogenu, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo acetylovou skupinou,

R_{8p} znamená alkylenovou skupinu se 3 až 15 atomy uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku v substituentech v R_{7p} a v R_{8p} je od 3 do 15,

ve formě volné kyseliny nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, fyziologicky hydrolyzovatelného esteru nebo ve formě prekurzoru léčiva.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou vyrábět způsobem, který spočívá v tom, že se

a) nechá příslušně reagovat sloučenina obecného vzorce

II

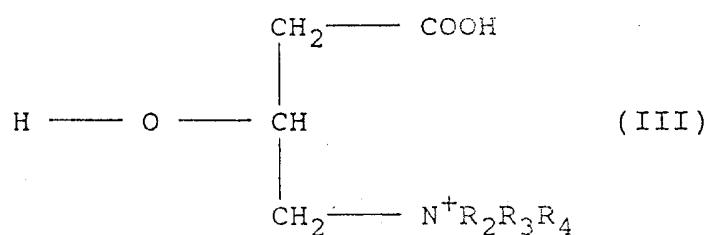


ve kterém

R_1 má výše uvedený význam a

Q představuje atom chloru, bromu nebo jodu,

se sloučeninou obecného vzorce III

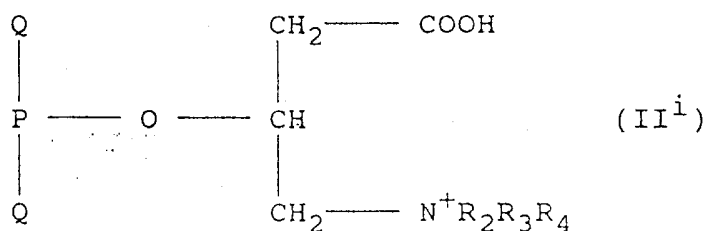


ve kterém

R_2 , R_3 a R_4 mají výše uvedené významy,

nebo hydrolyzovatelným esterem této sloučeniny, získaná sloučenina podrobí oxidaci nebo thiolaci a produkt hydrolyzuje nebo thiolýzuje nebo

b) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II^i



ve kterém

Q , R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy,

se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

R_1 má výše uvedený význam,

a získaná sloučenina podrobí oxidaci nebo thiolaci a produkt hydrolyzuje nebo thiolýzuje nebo

c) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém fenylový nebo naftylový kruh v substituentu R_7 je monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován aminoskupinou, redukuje odpovídající sloučenina, která je monosubstituována, disubstituována nebo trisubstituována nitroskupinou,

a výsledné sloučeniny získají ve formě volné kyseliny nebo ve formě soli, fyziologicky hydrolyzovatelného esteru nebo prekursoru léčiva.

Způsoby podle tohoto vynálezu se provádějí obvyklými postupy.

Varianta a) způsobu se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle, jako je acetonitril, v přítomnosti báze, jakou je kollidin. Oxidace produktu se uskutečňuje vhodným oxidačním činidlem, výhodně halogenistanem alkalického kovu, který například odpovídá obecnému vzorci $NaQ'O_4$, ve kterém Q'

představuje atom chloru, bromu nebo jodu, pro výrobu sloučenin, kde jak X_1 , tak X_2 znamenají vždy atom kyslíku. Halogenistan se výhodou přidává ve vodě. Teplota je výhodně od zhruba 20 do přibližně 30 °C, přičemž zvláště výhodná je teplota místnosti. Hydrolyza se s výhodou provádí za alkalických podmínek.

Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X_1 nebo X_2 představuje atom síry, se thiolace výhodně provádí při použití síry na místo halogenistanu alkalického kovu. Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jak X_1 , tak X_2 znamená atom síry, se thiolýza provádí místo hydrolyzy, výhodně působením sirovodíku.

Sloučenina obecného vzorce III je obvykle ve formě tetrafluorborátové soli BF_4^- . Při variantě a) způsobu se však tetrafluorborátová sůl nepoužívá. Inertním rozpouštědlem je s výhodou tetrahydrofuran a bází je výhodně kollidin. Halogenistan se s výhodou přidává ve vodě. Teplota je účelně v rozmezí, které je uvedené výše. Je také výhodné, aby se halogenistan alkalického kovu přidával při reakční teplotě, která je udržována v rozmezí přibližně od 0 do 15 °C.

Varianta b) způsobu se provádí podobně jako varianta a) způsobu. Tato varianta se výhodně provádí v inertním rozpouštědle, jako acetonitrilu, a v přítomnosti báze, jako je kollidin, se sloučeninou obecného vzorce IV, která je účelně rozpustěna, například v tetrahydrofuranu. Reakce se také kombinuje s oxidačním nebo thiolačním stupněm, který se provádí za pomoci vhodného oxidačního nebo thiolačního činidla, například odpovídajícího obecnému vzorci $NaQ'O_4$, ve kterém Q' představuje atom chloru, bromu nebo jodu, nebo síry a hydrolyzou nebo thiolýzou, jako je popsána výše pro variantu a) způsobu. Teplota je s výhodou okolo 0 °C, pro reakci se sloučeninou obecného vzorce IV, a přibližně

odpovídá teplotě místnosti, pro stupeň oxidace nebo thiolace. Sloučenina obecného vzorce IIⁱ je výhodně ve formě tetrafluorborátové soli.

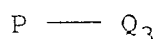
Varianta c) způsobu se provádí například hydrogenací plyným vodíkem nebo za použití palladia v inertním rozpouštědle, jako je voda.

Fyziologicky hydrolýzovatelné estery a formy tvořené prekurzory léčiva se mohou získat například příslušnou esterifikací volných kyselin, například pro výrobu N,N-diethylkarboxamidylmethylesteru formy prekurzoru léčiva reakcí volné kyseliny s N,N-diethyl-2-chloroacetamidem, například v ethanolu. Podle jiného provedení se výše zmíněná varianta a) způsobu může provádět za použití odpovídajících esterifikovaných forem výchozích látek, například obecného vzorce III. Například pivaloyloxymethylester forem prekurzoru léčiva se může vyrobit náhradou sloučeniny obecného vzorce III jejím pivaloyloxymethylesterem, při variantě a) způsobu.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou izolovat z reakční směsi a čistit obvyklým způsobem, například chromatograficky, jako například na reverzní fázi silikagelu (C-8) nebo na neionogenní polymerní pryskyřici Amberlite XAD-4 jako adsorbentu.

Výchozí sloučeniny se mohou vyrobit obvyklým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce II se například vyrábějí reakcí sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

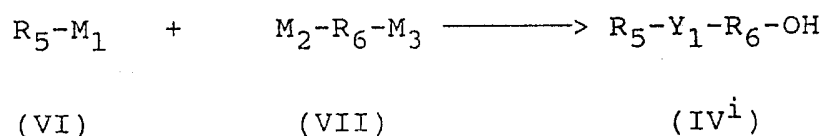
ve kterém

Q má výše uvedený význam,

výhodně v inertním bezvodém rozpouštědle pod inertní atmosférou.

Sloučeniny obecného vzorce II^i se vyrábějí například sloučeniny obecného vzorce III , která je ve formě tetrafluorborátové soli, se sloučeninou obecného vzorce V , výhodně v inertním rozpouštědle.

Alifatické alkoholy obecného vzorce IV , ve kterém R_1 znamená skupinu vzorce R_5-Y-R_6 a Y znamená atom kyslíku nebo síry, se mohou vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



ve kterém

jeden ze substituentů

M_1 a M_2 znamená Q ve významu vymezeném výše a druhý představuje skupinu vzorce $-OH$ nebo $-SH$,

M_3 znamená skupinu $-OH$ nebo chráněnou skupinu $-OH$,

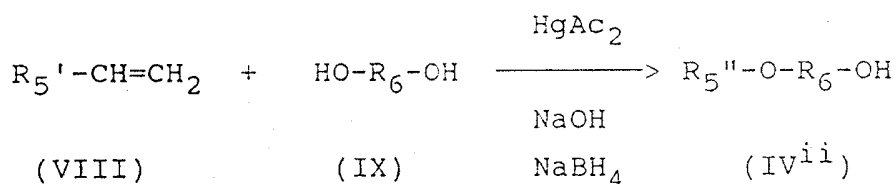
Y_1 znamená skupinu vzorce $-O-$ nebo $-S-$ a

R_5 a R_6 mají výše uvedené významy.

Tyto sloučeniny se výhodně vyrábějí v inertním rozpouštědle v přítomnosti hydridu alkalického kovu, přičemž se ze sloučenin obecného vzorce IV^i odstraní chránicí skupina, pokud M_3 chráněnou hydroxyskupinu představuje. Dimethylform-

amid je výhodným rozpouštědlem a výhodným hydridem alkalického kovu je natriumhydrid. Pokud M_3 je chráněná hydroxyskupina, chránicí skupinou může být libovolná obvyklá skupina chránicí hydroxyskupinu, jako zbytek dihydropyranu. Pokud M_3 je chráněná hydroxyskupina, tato chráněná skupina se může odstranit zpracováním sloučeniny s kyselinou, jako je kyselina p-toluensulfonová.

Podle jiného provedení se alkoholy obecného vzorce IV, ve kterém R_1 znamená skupinu vzorce R_5-O-R_6- , mohou vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



kde

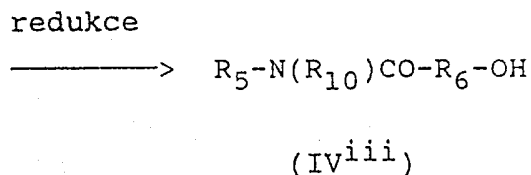
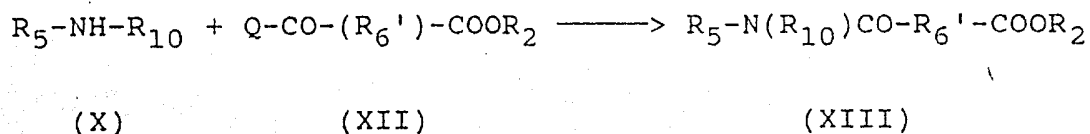
R_5' znamená alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku,

R_5'' znamená alkylovou skupinu se 3 až 17 atomy uhlíku a

R_6 má výše uvedený význam.

Tyto sloučeniny se mohou vyrobit například reakcí v inertním rozpouštědle v přítomnosti octanu rtuťnatého a potom zpracováním s vodným roztokem hydroxidu sodného a natriumborhydridu. Výhodným inertním rozpouštědlem je dimethylformamid.

Amidoalkoholy obecného vzorce IV, ve kterém R_1 znamená skupinu vzorce R_5-Y-R_6- a Y představuje skupinu vzorce $-N(R_{10})CO-$, se mohou vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



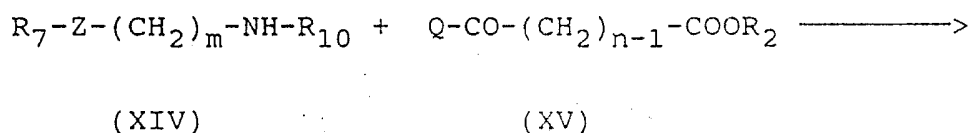
kde

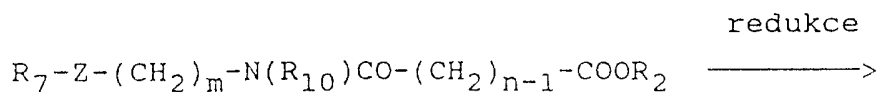
Q , R_2 , R_5 , R_6 a R_{10} mají výše uvedené významy a

R_6' znamená alkylenovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku.

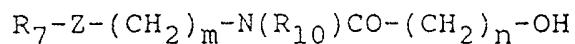
Tyto sloučeniny se výhodně vyrábějí reakcí v inertním rozpouštědle, například methylenchloridu, v přítomnosti báze, jako je triethylamin. Získaný meziprodukt obecného vzorce XIII se izoluje a potom redukuje, výhodně v inertním rozpouštědle, jako je například terc.-butylalkohol nebo methanol, působením natriumborhydridu.

Amidoalkoholy obecného vzorce IV, ve kterém R_1 znamená skupinu vzorce R_7-Z-R_8- a R_8 představuje skupinu vzorce $-(CH_2)_m-N(R_{10})CO-(CH_2)_n-$, se mohou vyrobit podobně podle tohoto reakčního schématu:





(XVI)



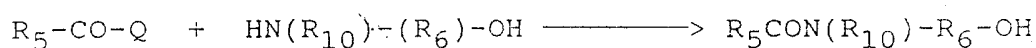
(IV^{iv})

kde

m, n, Q, Z, R₂, R₇, R₈ a R₁₀ mají výše uvedené významy.

Tyto sloučeniny se výhodně vyrábějí reakcí sloučenin obecného vzorce XIV se sloučeninami obecného vzorce XV a redukcí natriumborhydridem podobným způsobem, jako se používá pro výrobu sloučenin obecného vzorce IVⁱⁱⁱ uvedeného výše.

Amidoalkoholy obecného vzorce IV, ve kterém R₁ znamená skupinu vzorce R₅-Y-R₆- a Y představuje skupinu -CO-N(R₁₀)-, se mohou vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



(XVII)

(XVIII)

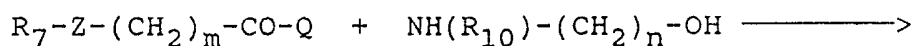
(IV^v)

kde

Q, R₂, R₅, R₆ a R₁₀ mají výše uvedené významy.

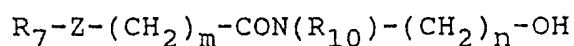
Tyto sloučeniny se vyrábějí například přidáním sloučeniny obecného vzorce XVII ke sloučenině obecného vzorce XVIII v inertním rozpouštědle, jako methylenchloridu, v přítomnosti báze, jako je triethylamin.

Amidoalkoholy obecného vzorce IV, ve kterém R_1 znamená skupinu R_7-Z-R_8- a R_8 představuje skupinu vzorce $-(CH_2)_m-CON(R_{10})-(CH_2)_n-$, se mohou vyrobit podobně podle tohoto reakčního schématu:



(XIX)

(XX)



(IV^{vi})

kde

m , n , Q , Z , R_7 a R_{10} mají výše uvedené významy,

podobným způsobem, jako se použil pro výrobu sloučenin obecného vzorce IV^V, jak uvedeno výše.

Aromatické alkoholy obecného vzorce IV, ve kterém R_1 znamená skupinu vzorce R_7-Z-R_8- a Z představuje atom kyslíku nebo atom síry, se mohou také vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



(XXI)

(XXII)

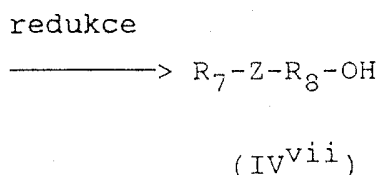
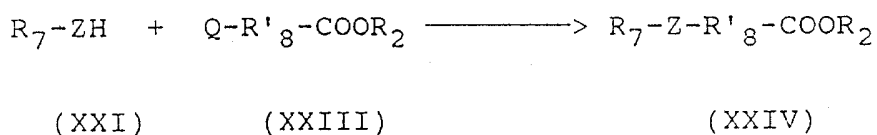
(IV^{vii})

kde

Q , Z , R_7 a R_8 mají výše uvedené významy.

Tyto sloučeniny se výhodně vyrábějí v inertním rozpouštědle v přítomnosti hydridu alkalického kovu za použití stejných reakčních podmínek, jako se používají pro výrobu sloučenin obecného vzorce IV', jak je popsáno svrchu.

Podle jiného provedení se alkoholy obecného vzorce IV^{vii} mohou vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



kde

Q, Z, R₂ a R₇ mají výše uvedené významy a

R'₈ znamená alkylenovou skupinu se 3 až 14 atomy uhlíku s přímým řetězcem, skupinu vzorce
 $-(CH_2)_m-N(R_{10})CO-(CH_2)_{n-1}-$,
 $-R_{11}OR_{12}'-$, $-(CH_2)_m-CON(R_{10})-(CH_2)_{n-1}-$ nebo
 $-CH_2R_{11}OR_{12}-$,

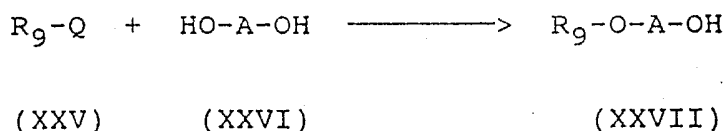
kde m, n, R₁₀ a R₁₁ mají výše uvedené významy a

R₁₂' znamená alkylenou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku.

Tyto sloučeniny se vyrábějí reakcí sloučeniny obecného vzorce XXI s esterem obecného vzorce XXIII v inertním rozpouštědle v přítomnosti hydridu alkalického kovu nebo

uhličitanu alkalického kovu a poté redukcí meziproduktu obecného vzorce XXIV redukčním činidlem, jako je lithiualuminiumhydrid. Sloučenina obecného vzorce XXIV se může redukovat in situ nebo nejprve izolovat obvyklým technickým postupem, například chromatograficky. Redukce se provádí v inertním bezvodém rozpouštědle, jako je diethylether, výhodně za teploty zpětného toku.

Sloučeniny obecného vzorce XXI, ve kterém R_7 znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu substituovanou alkoxykupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, se mohou například vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



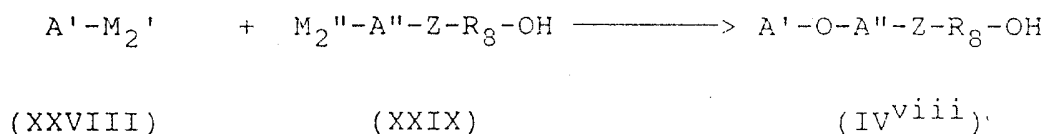
kde

A znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu a

R_9 představuje alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku.

Tyto sloučeniny se výhodně vyrábí provedením reakce v inertním rozpouštědle v přítomnosti činidla zachycujícího halogen, jako uhličitanu draselného. Výhodným inertním rozpouštědlem je dimethylformamid.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R_7 představuje popřípadě substituovanou fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu popřípadě substituovanou fenoxyskupinou nebo naftyloxyskupinou, které mohou být popřípadě substituovány, se mohou vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



kde

A' a A'' znamenají vždy nezávisle na sobě fenylovou nebo naftylovou skupinu, které jsou popřípadě substituovány atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, ω -trifluoralkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethoxyskupinou nebo acetylovou skupinou,

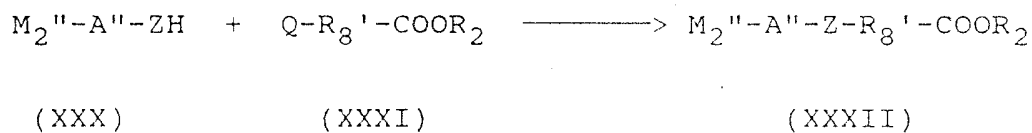
jeden ze substituentů

M₂' a M₂'' znamená hydroxyskupinu a druhý z nich znamená atom bromu a

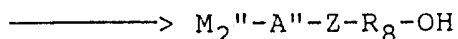
R₈ má výše uvedený význam.

Tyto sloučeniny se vyrábějí provedením reakce účelně v inertním rozpouštědle, jako je pyridin, a v přítomnosti uhličitanu draselného a oxidu mědi.

Alkoholy obecného vzorce XXIX se mohou vyrobit podle tohoto reakčního schématu:



redukce



(XXIX)

kde

M_2'' , A'' , Z , R_3 , R_8 a R_8' mají výše uvedené významy.

Tyto sloučeniny se s výhodou vyrábějí reakcí sloučeniny obecného vzorce XXX s esterem obecného vzorce XXXI v inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, v přítomnosti uhličitanu alkalického kovu a poté redukcí meziproduktu obecného vzorce XXXII redukčním činidlem, jako je lithiumaluminiumhydrid nebo DIBAL-H. Sloučenina obecného vzorce XXXII se může redukovat in situ nebo nejprve izolovat obvyklými technickými způsoby, například chromatograficky. Redukce se provádí v inertním bezvodém rozpouštědle, jako diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, výhodně pod inertním atmosférou.

Řada sloučenin obecných vzorců III až XXVI je známa a může se vyrobit způsoby popsány v literatuře nebo se může vyrobit analogickými způsoby nebo jak je popsáno v příkladech uvedených dále, za použití známých výchozích látek.

Příklady provedení vynálezu

Dále uvedené příklady ilustrují tento vynález. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních celsia. R nebo S se vztahuje k absolutní konfiguraci v poloze 2 propanaminiové části, A nebo B se vztahuje k jednotlivým diastereomerům, s ohledem na konfiguraci k atomů fosforu.

V tabulce je "ppm" vztaženo k hodnotám ^{31}P -NMR

spektra, stanoveným za teploty místnosti, při použití deuterovaného methanolu jako rozpouštědla. Hodnoty optické otáčivosti jsou označeny symbolem "+" nebo "-" a pokud není uvedeno jinak, znamenají $[\alpha]_D^{25}$ ($c = 1,0$, v methanolu). Údaj "(rozklad)" za hodnotou teploty tání označuje, že se sloučenina rozkládá. "ea" se vztahuje k hodnotám elementární analýzy, uvedeným na konci tabulky.

V popise, patentových nárocích, názvu vynálezu a anotaci jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu v některých případech označovány chemickými názvy. Přitom je třeba vzít v úvahu, že z nomenklaturního hlediska výraz aminium je shodný s výrazem amonium a v obou případech jde o kvartérní dusíkaté zbytky, které tvoří s další částí molekuly zwitterionové sloučeniny (vnitřní soli).

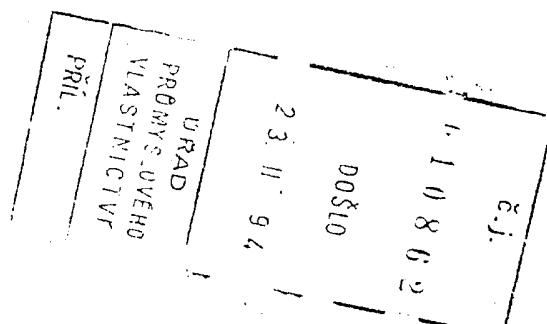
Příklad 1

(R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[hydroxy(tetradecyloxy)fosfinyl/oxy]-1-propaminiumhydroxid, vnitřní sůl
(sloučenina obecného vzorce I: $X_1 = X_2 = O$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{methyl}$, R isomer, $R_1 = \text{tetradecyl}$)
(varianta a) způsobu, s tetrafluorborátem, s oxidací a hydrolyzou)

K roztoku 16,4 g tetrafluorborátové soli L-karnitinu (sloučeniny vzorce III) a 26 g kollidinu ve 263 ml acetonitrilu se přidá 29,4 g dichlortetradecylfosfitu (sloučeniny vzorce II). Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 17 hodin a poté se přidá roztok 21,1 g metajodistanu sodného ve 48,7 ml vody. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin, potom se filtruje přes rozsivkovou zemiňu (Celite) a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii na normální fázi silikagelu při použití

č.j.	10862
00810	
23 II 94	
GRAD	
PRŮMYŠLOVÉHO	
VÝSTAVIŠTĚ	
PŘÍL.	

rozpouštědlového systému, který je na počátku tvořen chloroformem, methanolem a koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného v poměru 50:30:3 a poté stejnými rozpouštědly v poměru 50:30:10. Dostane se látka, která se poté podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu LiChroprep RP-8 za použití gradientové eluce, od vody k acetonitrilu a k methanolu. Sloučenina pojmenovaná v nadpise se izoluje jako amorfni tuhá látka (^{31}P -NMR spektrum = 0,324 ppm,



teplota tání = 190 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{25} = -10,34^\circ$ ($c = 1,0$, v methanolu)).

Podle způsobu popsaného výše a za použití ekvivalentního množství D-karnitinu na místo L-karnitinu se dosáhne D-karnitinové formy (to znamená S enantiomeru) sloučeniny pojmenované v nadpise (^{31}P -NMR spektrum = 0,286 ppm, teplota tání = přibližně 195 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{25} = +10,92^\circ$ ($c = 0,97$, v methanolu)).

N,N-Diethylkaroxamidylmethylester (^{31}P -NMR spektrum = 0,091 ppm, teplota tání = 60 °C (měknutí)) a pivaloyloxymethylester (^{31}P -NMR spektrum = 0,081 ppm, teplota tání = 139 °C (rozklad)) jako prekurzory léčiva sloučeniny pojmenované v nadpise se mohou vyrobit reakcí titulní sloučeniny s N,N-diethyl-2-chloracetamidem v ethanolu a triethylaminu nebo náhradou tetrafluorborátové soli L-karnitinu tetrafluorborátovou solí pivaloyloxymethylesteru L-karnitinu při reakci uvedené výše.

Výchozí sloučenina se získá takto:

Roztokem 46,8 ml chloridu fosforitého (sloučeniny vzorce V) ve 200 ml bezvodého etheru a 93,4 ml bezvodého toluenu se probublává po dobu 5 minut suchý dusík. Dusík se také probublává roztokem 20 g 1-tetradekanolu (sloučeniny IV) ve 200 ml bezvodého etheru po dobu 5 minut. Alkoholický roztok se přikape k roztoku chloridu fosforitého za míchání během 20 minut a vzniklá směs se poté míchá další 2 hodiny. Rozpouštědla se oddestilují a dostane se dichlortetradecylfosfit, jako čirá bezbarvá kapalina.

Příklad 2

(R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[/hydroxy(tetradecyloxy)-

fosfinyl/oxy]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl
(sloučenina obecného vzorce I: jako pro příklad 1)
(varianta a) způsobu, bez tetrafluorborátu, s oxidací a hydrolyzou)

Surový olej, získaný jak je popsáno dále, se rozpustí v 1,25 litru tetrahydrofuranu a přidá se 75,5 g L-karnitinu, přičemž se udržuje vnitřní teplota v rozmezí od 25 do 30 °C. Vzniklá suspenze se míchá po dobu 5 minut a poté se přidá během 40 minut roztok 231 ml 2,4,6-kollidinu v 1,25 litru tetrahydrofuranu, za udržování vnitřní teploty od 25 do 30 °C. Výsledná bílá suspenze se ochladí na teplotu 22 až 23 °C a v míchání se pokračuje po dobu 3 hodin. Směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a přidá se 750 ml vody deionizované pro provozní účely během 10 minut, přičemž se udržuje vnitřní teplota 5 až 10 °C. Ve třech stejně velkých dílech po 41,7 g se během 30 minut přidá celkem 125 g jodistanu sodného v 10 minutových intervalech, přičemž se udržuje vnitřní teplota 10 až 15 °C. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu 22 až 23 °C a míchá se dalších 90 minut. Směs se potom ochladí na teplotu 0 až 5 °C a během 30 minut se přidá 250 g thiosíranu sodného rozpustěného v 500 ml vody deionizované pro provozní účely, přičemž se udržuje vnitřní teplota 5 až 10 °C. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu 22 až 23 °C a míchá se po dobu 30 minut. Po oddělení tuhé látky filtrací se filtrát odpařuje za sníženého tlaku (10 kPa) při teplotě 45 až 50 °C, dokud se nezíská 2,25 litrů rozpouštědla. Získaná surová směs se přenese do pětilitrové čtyřhrdlé baňky s kulatým dnem, která je vybavena mechanickým míchadlem, teploměrem, příkapávací nálevkou a chladicí lázní, a zředí se 45 g uhličitanu sodného rozpustěného ve 350 ml vody deionizované pro provozní účely během 20 minut, přičemž se udržuje vnitřní teplota v rozmezí od 22 do 23 °C. Poté co je přidávání ukončeno, přidají se 2,0 litry ethylacetátu a dvoufázová směs se míchá po dobu 30 minut za udržování vnitřní teploty

od 22 do 23 °C. Vrstvy se oddělí a organická fáze se odloží. Vodná fáze se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a během 30 minut se k této vrstvě přidá 120 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, při udržování vnitřní teploty 5 až 10 °C. Výsledný roztok se nechá ohřát na teplotu 22 až 23 °C a dostane se 2,3 litrů vodného roztoku surové sloučeniny, která je pojmenována v nadpise.

K surovému produktu se přidá 400 g reverzní fáze silikagelu (C-8) a výsledná suspenze se míchá po dobu 45 minut. Získaný gel se zachytí při odsávání filtrací v nálevce o objemu 3 litrů, opatřené skleněným filtrem. Filtrát se dvakrát zpracuje s 400 g a poté s 200 g reverzní fáze silikagelu. Gelové frakce se smíchají dohromady a eluuji vysokoučinnou kapalinovou chromatografií za odsávání při použití vody, dokud vodivost filtrátu nedosáhne hodnoty menší než 100 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Poté následuje zpracování s 7,5 litry absolutního ethanolu. Prvních 0,82 litru rozpouštědla, zachyceného po změně k eluci etanolem, se odloží. Následujících 5,9 litrů rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku (3325 až 3990 Pa) při teplotě 40 až 45 °C, dokud se nezachytí 5,5 litrů rozpouštědla. Výsledná hustá suspenze se přenesse pomocí 400 ml absolutního ethanolu do pětilitrové čtyřhrdlé baňky s kulatým dnem, která je vybavena mechanickým míchadlem, teploměrem, příkapavací nálevkou a vyhřívacím pláštěm, a poté zahřeje na teplotu 55 až 60 °C. Získá se 1 litr roztoku, ke kterému se přidá 1,8 litru tetrahydrofuranu během 30 minut, za udržování vnitřní teploty od 50 do 55 °C. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu 22 až 23 °C během 2 hodin a míchá se další 1 hodinu. Tuhé látky se zachytí filtrací při odsávání a promyje třemi podíly vždy 100 ml tetrahydrofuranu. Tuhý podíl se přenesse do dvoulitrové čtyřhrdlé baňky s kulatým dnem a přidá se 475 ml 95% ethanolu. Suspenze se ohřeje na teplotu 50 až 55 °C a výsledný roztok se filtruje za odsávání do pětilitrové

čtyřhrdlé baňky s kulatým dnem, která je vybavena vyhřívacím pláštěm, teploměrem, mechanickým míchadlem a překapávací nálevkou. Tento roztok se ohřeje na teplotu 50 až 55 °C a během 30 minut se přidá 1,25 litru tetrahydrofuranu, přičemž se vnitřní teplota udržuje na úrovni 50 až 55 °C. Směs se ochladí na 22 až 23 °C během 2,0 hodin a míchá po dobu další 1,0 hodiny. Vzniklé pevné látky se odfiltrují při odsávání a promyjí celkem 300 ml tetrahydrofuranu ve třech stejně velkých dílech vždy o objemu 100 ml, a poté promyjí 150 ml acetonu. Tuhé látky se poté suší za teploty 45 až 50 °C při tlaku 3325 až 3990 Pa během přibližně 16 hodin, dokud hmotnost není konstantní. Tak se dostane čistá sloučenina pojmenovaná v nadpise.

Podle jiného provedení se výše popsané čištění může také provádět za použití neionogenní polymerní pryskyřice Amberlite XAD-4 jako adsorbentu, na místo nákladné reverzní fáze silikagelu (C-8), zpracováním 1,5 kg Amberlite XAD-4 s roztokem surové látky uvedeným výše za použití stejného způsobu, jako je popsán pro reverzní fázi silikagelu (C-8). Eluování se provádí vodou, poté se 7,5 litry absolutního ethanolu, přičemž se získá 5,9 litrů roztoku obsahujícího požadovanou sloučeninu. Odpařením 5,5 litrů ethanolu z výsledného roztoku se dostane suspenze, která se rozpustí v dalších 400 ml ethanolu při zahřátí na teplotu 55 až 60 °C. Dostane se tak 1 litr roztoku. Čistá sloučenina pojmenovaná v nadpise se vysráží z tohoto roztoku přidáním 1,8 litru tetrahydrofuranu a poté vysuší (^{31}P -NMR spektrum = 0,324 ppm, teplota tání = 190 °C (rozklad), $[\alpha] = -10,34^\circ$ ($c = 1,0$, v methanolu)).

Výchozí látka se získá takto:

Do pětilitrové čtyřhrdlé baňky s kulatým dnem, vybavené mechanickým míchadlem, teploměrem, překapávací

nálevkou, sušicí trubicí a chladicí lázní, se vnese 153 ml chloridu fosforitého a 625 ml heptanu. Do baňky se během 50 až 55 minut zavede 125 g 1-tetradekanolu rozpustěného v 625 ml heptanu za udržování vnitřní teploty 23 až 25 °C. Tato reakční směs se míchá po dobu 45 minut a poté odpařuje za teploty 40 až 45 °C při sníženém tlaku 3325 až 3990 Pa, dokud se neodstraní 1,2 litru rozpouštědla. Dichlortetradecylfosfit se dostane ve formě surového oleje.

Příklad 3

(R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[hydroxy(tetradecyloxy)-fosfinothieryl/oxy]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl (sloučenina obecného vzorce I, $X_1 = S$, $X_2 = O$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{methyl}$, R isomer, $R_1 = \text{tetradecyl}$) (varianta a) způsobu s thiolací a hydrolyzou)

K roztoku 7,8 g tetrafluorborátové soli L-karnitinu a 11,2 g kollidinu ve 100 ml acetonitrilu se přidá 14,7 g dichlortetradecylfosfitu v 50 ml acetonitrilu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 90 minut a poté se rozpouštědla odpaří za sníženého tlaku. Výsledný odparek se rozpustí ve směsi 400 ml pyridinu a 20 ml vody, která byla nasycena plynným dusíkem a míchá pod dusíkovou atmosférou za teploty místnosti po dobu 30 minut. Poté se k reakční směsi přidá 7,4 g síry a směs se míchá dalším 18 hodin. Reakční směs se filtruje přes rozsivkovou zeminu (Celite) a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu, přičemž se jako eluční činidlo nejprve použije směs methylenchloridu, metanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 50:30:3 a poté směs stejných rozpouštědel v poměru 50:30:5. Dostane se diastereomerní směs požadované sloučeniny. Další nízkotlaká chromatografie za použití směsi hexanu, isopropanolu, vody a isopropylaminu v poměru 300:400:60:72

poskytne surový isomer A a isomer B. Jednotlivé isomery se dále čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu při eluování rozpouštědlovým systémem, tvořeným směsí methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného v poměru 50:30:3 a potom stejným rozpouštědlovým systémem s poměrem 50:30:6. Dalšího vyčistění se dosáhne velmi rychlou chromatografií na silikagelu LiChroprep RP-8, při eluování nejprve vodou a poté ethanolem. Dostanou se čisté jednotlivé diastereomery ve formě amorfni tuhé látky.

Isomer A: ^{31}P -NMR spektrum = 57,5 ppm, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21,3^\circ$
(c = 1,0, v methanolu),
isomer B: ^{31}P -NMR spektrum = 58,2 ppm, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14,8^\circ$
(c = 1,0, v methanolu).

Příklad 4

(R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[/merkpto(tetradecyloxy)-fosfinothioyl/oxy]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl
(sloučenina obecného vzorce I: $\text{X}_1 = \text{X}_2 = \text{S}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{methyl}$, R isomer, $\text{R}_1 = \text{tetradecyl}$)
(varianta a) způsobu s thiolací a thiolýzou)

K roztoku 1,2 g tetrafluorborátové soli L-karnitinu a 1,7 g kollidinu v 10 ml acetonitrilu se přidá 5,7 g dichlortetradecylfosfitu v 15 ml acetonitrilu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 1 hodiny a poté se směsí probublává plynný sirovodík po dobu 5 minut. Reakční směs se poté míchá za teploty místnosti po dobu dalších 15 minut a potom se rozpouštědla odpaří za sníženého tlaku. Výsledný odparek se rozpustí v 50 ml pyridinu a přidá 1 ml vody a 1,1 g síry a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 17 hodin. Reakční směs se filtruje přes rozsivkovou zeminu (Celite) a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný odparek se

podrobi velmi rychlé chromatografii na silikagelu při eluování rozpouštědlovým systémem tvořeným směsí methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného v poměru 50:30:5 a poté eluováním stejným rozpouštědlovým systémem s poměrem 50:30:5. Poté se provede velmi rychlá chromatografie na silikagelu LiChroprep RP-8 při eluování nejprve vodou a poté methanolem. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, kterou tvoří amorfni tuhá látka (^{31}P -NMR spektrum = 115,57 ppm, teplota tání 178 °C (rozklad)).

Příklad 5

(R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[(hydroxy((2-propenyloxy)-tetradecyloxy)fosfinyl/oxy)]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl

(sloučenina obecného vzorce I: $X_1 = X_2 = \text{O}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{methyl}$, R isomer, $R_1 = \text{tetradecyl}$, forma prekursoru léčiva jako allyl-orthoester s fosfátovou částí)
(varianta a) způsobu s oxidací a hydrolyzou)

K roztoku 2,0 g tetrafluorborátové soli L-karnitinu ve 32 ml acetonitrilu a 3,2 ml kollidinu se přidá 3,8 g dichlortetradecylfosfitu a reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 24 hodin. K této reakční směsi se potom přidá 2,7 ml allylalkoholu a vzniklý roztok se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin. K reakční směsi se poté přidá roztok 2,6 g jodistinu sodného v 10,0 ml vody a vzniklá reakční směs se míchá po dobu 2 hodin. Směs se poté filtruje přes rozsivkovou zeminu (Celite), filtrační koláč se potom promyje methanolem a filtrát odpaří za sníženého tlaku na bílou olejovitou tuhou látku. Tato látka se podrobi velmi rychlé chromatografii za použití elučního systému tvořeného směsí chloroformu, methanolu a koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného v poměru 50:10:0,5 a poté za použití

stejného elučňního systému s poměrem rozpouštědel 50:30:3. Sůl hydroxidu amonného se poté podrobí velmi rychlé chromatografii na reverzní fázi podobné ucpávce (reverse phase plug LiChroprep RP-8), čímž se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpise ve formě bělavé tuhé látky (^{31}P -NMR spektrum = -1,280 ppm, -1,315 ppm, teplota tání asi 100 °C (měknutí)).

Příklad 6

(R)-N,N,N-Trimethyl-4-oxo-4-/(2-propenyl)oxy/-2-[/hydroxy-(tetradecyloxy)fosfinyl/oxy]-1-butanaminiumhydroxid, vnitřní sůl

(sloučenina obecného vzorce I: $X_1 = X_2 = \text{O}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{methyl}$, R isomer, $R_1 = \text{tetradecyl}$, allylester s karboxylovou skupinou)

(varianta a) způsobu s oxidací a hydrolýzou)

Způsobem analogickým jako v příkladě 1 s tím rozdílem, že se nahradí tetrafluorborátová sůl L-karnitinu tetrafluorborátovou solí allylesteru L-karnitinu, se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpise, která je ve formě amorfni tuhé látky. (^{31}P -NMR spektrum = 0,108 ppm).

Příklad 7

(R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[/hydroxy-(N-ethyl-N-heptyl-hexamidyl-6-oxy)fosfinyl/oxy]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl

(sloučenina obecného vzorce I: $X_1 = X_2 = \text{O}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{methyl}$, R isomer, $R_1 = R_5\text{-Y-R}_6\text{-}$, kde $R_5 = \text{heptyl}$, $R_6 = \text{pentamethylen}$ a $\text{Y} = \text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)CO-}$)

(varianta b) způsobu s oxidací a hydrolýzou)

Roztok 1,0 g N-heptyl-N-ethyl-(6-hydroxy)hexanamidu

(sloučeniny vzorce IV) ve 4,0 ml tetrahydrofuranu se injekční stříkačkou přidá k surové látce (sloučenině obecného vzorce II¹), získané jak je popsáno dále, a reakční směs se míchá za teploty ledové vody po dobu 2 hodin. K této směsi se přidá roztok 0,83 g jodistanu sodného ve 3 ml vody, poté se reakční směs míchá za teploty místnosti po dobu 18 hodin a nakonec se odpaří za sníženého tlaku. Získaný odparek se podrobí velmi rychlé chromatografii při eluování nejprve směsí methylenchloridu, methanolu a chloridu amonného v poměru 50:30:3 a poté, po odfiltrování nepolárních nečistot, stejnou směsí s poměrem 50:30:10. Izolovaná vnitřní sůl hydroxidu amonného se poté podrobí velmi rychlé chromatografii na reverzní fázi (silikagel LiChroprep RP-8), čímž se získá sloučenina pojmenovaná v nadpise, jako světle žlutá tuhá látka (³¹P-NMR spektrum = -0,046 ppm, teplota tání 175 °C (rozklad)).

Výchozí sloučenina obecného vzorce II¹ se získá takto:

Roztok obsahující 1,45 g tetrafluorborátové soli L-karnitinu a 2,05 ml kollidinu ve 20 ml acetonitrilu se ochladí na teplotu -40 °C a injekční stříkačkou se zavede 0,34 ml chloridu fosforitého. Reakční směs se míchá za teploty -40 °C po dobu 10 minut a poté za teploty ledové vody po dobu 2 hodin. Surová reakční směs se použije bez dalšího čištění.

Výchozí sloučenina obecného vzorce IV se dostane takto:

K roztoku 5,0 g 1-aminoheptanu ve 150 ml methylenchloridu se přidá 10,9 ml triethylaminu a potom 2,79 ml acetylchloridu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 18 hodin a poté odpaří za sníženého tlaku. Získaný odparek se rozdělí mezi ethylacetát a 2-normální vodnou kyselinu

chlorovodíkem a po oddělení vrstev se organická vrstva promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, potom roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Po filtraci a odpaření se dostane N-heptylacetamid ve formě čiré kapaliny.

Směs roztoku 5,5 g N-heptylacetamidu ve 150 ml diethyletheru a 3,99 g lithiualuminiumhydridu se míchá za teploty místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom zpracuje s vodným roztokem hydroxidu sodného Fieserovou metodou, poté se organická vrstva vysuší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se tak N-heptyl-N-ethylamin.

K roztoku 3,2 g N-heptyl-N-ethylaminu v 96 ml methylenchloridu se přidá 5,7 ml triethylaminu a poté 3,63 ml monomethylesteru monochloridu kyseliny hexandiové. Tato směs se míchá za teploty místnosti po dobu 18 hodin a po odpaření za sníženého tlaku se získaný odparek rozdělí mezi ethylacetát a 2-normální vodnou kyselinu chlorovodíkovou. Organická vrstva se oddělí a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a potom roztokem chloridu sodného a nato vysuší síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření za sníženého tlaku se odparek zpracuje velmi rychlou chromatografií na normální fázi silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3:1, čímž se dojde k methylesteru kyseliny N-heptyl-N-ethyladipamové.

Směs roztoku 3,1 g methylesteru kyseliny N-heptyl-N-ethyladipamové ve 40 ml terc.-butanolu a 800 mg natriumborhydridu se vaří pod zpětným chladičem a poté se přikape 7,8 ml methanolu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 18 hodin a poté se rozdělí mezi vodu a methylenchlorid. Po oddělení se organická vrstva vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získaný

odparek se podrobi velmi rychlé chromatografii na normální fázi silikagelu při eluování směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4:1. Tak se dostane N-heptyl-N-ethyl-(6-hydroxy)hexanamid.

Příklad 8

(R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[hydroxy-(8-(2-aminofenoxy)-oktyloxy)fosfinyl/oxy]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl (sloučenina obecného vzorce I: $X_1 = X_2 = O$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{methyl}$, R isomer, $R_1 = R_7 - Z - R_8$, kde $R_7 = 2\text{-aminofenyl}$, $Z = -O-$ a $R_8 = \text{oktamethylen}$) (varianta c) způsobu, redukce)

Roztok 490 mg sloučeniny z příkladu 68 v 5 ml vody a 490 mg 10% palladia na uhlí se vnese do vhodné baňky pod plynným vodíkem a míchá pod vrstvou obsahující vodík po dobu 2 dnů. Reakční směs se zavede na sloupec silikagelu LiChroprep RP-8 a eluuje postupně vodou, acetonitrilem a methanolem. Produkt eluovaný v methanolu se odpaří, čímž se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpise (^{31}P -NMR spektrum = 0,381 ppm, $[\alpha]_D^{25} = -10,07^\circ$ ($c = 1$, v methanolu)).

ile uvedené sloučeniny podle tohoto vynálezu (obecného vzorce I) se získají analogickým způsobem z odpovídajících výchozích látek.

Pří- klad	Iso- Vari- Ana-				Charakteristické	
	mer anta logie				hodnoty	
čís.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂ R ₃ R ₄	způsobu kladu	
9	0	0	tridecyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 1	0,094 ppm, 190 °C (rozklad)
10	0	0	pentadecyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 1	0,098 ppm, 190 °C (rozklad)
11	0	0	7-(Z)-tetradecenyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 1	0,078 ppm
12	0	0	11-(Z)-tetradecenyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 1	0,115 ppm
13	0	0	7-tetradecynyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 1	0,059 ppm
14	0	0	4-nonyloxybutyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 1 ¹⁾	0,050 ppm, 190 °C (rozklad)
15	0	0	12-methoxydodecyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14 ²⁾	0,077 ppm, 190 °C (rozklad)
16	0	0	6-heptyloxyhexyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14	0,074 ppm, 190 °C (rozklad)
17	0	0	8-pentyloxyoktyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14	0,105 ppm, 190 °C (rozklad)
18	0	0	10-propoxydecyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14	0,064 ppm, 190 °C (rozklad)
19	0	0	2-undecyloxyethyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14	0,002 ppm, 190 °C (rozklad)
20	0	0	9-(3,3-dimethylbutyloxy)nonyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14	0,066 ppm, 195 °C (rozklad)
21	0	0	5-oktyloxypentyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14	0,294 ppm, 197 °C (rozklad)
22	0	0	5-(3-decyloxy)pentyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14	0,040 ppm, 185 °C (rozklad)
23	0	0	9-(4,4,4-trifluorbutyloxy)nonyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a) 14	0,052 ppm, 185 °C (rozklad)

Charakteristické

Iso- Vari- Ana-
mer anta logie
způso-k při-
bu kladu

Při-

klad

čís. X₁ X₂ R₁ R₂ R₃ R₄

hodnoty

24	O	O	6-(2-nonyloxy)pentyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	1 ³⁾	0,001 ppm,	195 °C (rozklad)
25	O	O	6-(2-oktyloxy)hexyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	24	0,288 ppm,	197 °C (rozklad)
26	O	O	4-(2-decyloxy)butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	24	0,012 ppm,	197 °C (rozklad)
27	O	O	8-/2-(2-methyl)hexyloxy/oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	24	0,240 ppm,	185 °C (rozklad)
28	O	O	9-/2-(2-methyl)pentyloxy/nonyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	24	0,238 ppm,	198 °C (rozklad)
29	O	O	7-/2-(2-methyl)heptyloxy/heptyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	24	0,058 ppm,	197 °C (rozklad)
30	O	O	5-/2-(2-methyl)nonyloxy/pentyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	24	0,278 ppm,	197 °C (rozklad)
31	O	O	8-(3-methylpentyloxy)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	1 ⁴⁾	0,284 ppm,	197 °C (rozklad)
32	O	O	8-/4-(trifluormethoxy)- fenoxy/oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	1 ⁵⁾	-1,156 ppm,	174 °C (rozklad)
33	O	O	7-fenoxyheptyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	32	-0,812 ppm,	160 °C (rozklad)
34	O	O	7-(4-chlorfenoxy)heptyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	32	0,036 ppm,	165 °C (rozklad)
35	O	O	6-(4-chlorfenoxy)hexyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	32	0,073 ppm,	165 °C (rozklad)
36	O	O	8-(4-chlorfenoxy)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	32	0,326 ppm,	165 °C (rozklad)
37	O	O	9-(4-chlorfenoxy)nonyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	32	0,106 ppm	
38	O	O	8-(2-chlorfenoxy)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	32	0,332 ppm	173 °C (rozklad)
39	O	O	8-(3-chlorfenoxy)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	32	-1,166 ppm	180 °C (rozklad)
40	O	O	7-(1-naftyloxy)heptyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	32	0,162 ppm,	165-170 °C (rozklad)

Pří- klad	Iso- Vari- Ana-				Charakteristické	
	mer anta logie				hodnoty	
čís.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂ R ₃ R ₄	způso-k při- bu kladu	
41	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,142 ppm, 170-175 °C (rozklad)
42	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,153 ppm, 185 °C (rozklad)
43	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,337 ppm, 182 °C (rozklad)
44	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,138 ppm, 190 °C (rozklad)
45	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 -1,214 ppm, 172 °C (rozklad)
46	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	109 0,060 ppm, 175 °C (rozklad)
47	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,269 ppm, 185 °C (rozklad)
48	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,109 ppm, 190 °C (rozklad)
49	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,268 ppm, 159 °C (rozklad)
50	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,264 ppm, 168 °C (rozklad)
51	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,131 ppm, 158 °C (rozklad)
52	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,269 ppm, -8,08 °, 186-188 °C (rozklad)
53	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,321 ppm, -11,51 °, 190-192 °C (rozklad)
54	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,309 ppm, -7,20 °
55	O	O		CH ₃ CH ₃ CH ₃	a)	32 0,323 ppm, -9,69 °

pří- klad	Iso- Vari- Ana-					Charakteristické	
	mer anta logie					hodnoty	
čís.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	způso-k při- bu kladu
56	O	O	8-(4-nitrofenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 -9,53 °, 192-194 °C (rozklad)
57	O	O	8-(3-nitrofenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,097 ppm, 174-176 °C (rozklad)
58	O	O	8-(2,4-dinitrofenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,119 ppm, -9,14 °
59	O	O	8-(2,4-dichlorfenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,169 ppm, -6,84 °
60	O	O	8-(3-trifluormethoxy- fenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,339 ppm, -7,96 °
61	O	O	8-(2-trifluormethylfenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,463 ppm, -8,50 °, 175-177 °C (rozklad)
62	O	O	8-(4-methoxyfenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,333 ppm, -9,37 °
63	O	O	4-(6-propoxy-2-naftoxy)butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,295 ppm, 163-165 °C (rozklad)
64	O	O	8-(2,3-dichlorfenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,338 ppm, -8,25 °
65	O	O	8-(2,5-dichlorfenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,325 ppm, -7,69 °
66	O	O	8-(4-methylfenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,125 ppm, -10,04 °
67	O	O	8-(4-trifluormethylfenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,126 ppm, -7,67 °, 186 °C (rozklad)
68	O	O	8-(2-nitrofenoxi)oktyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a) 32 0,339 ppm, -8,56 °

Při- klad		Iso- Vari- Ana- mer anta logie				Charakteristické hodnoty	
Čís.	X ₁ X ₂ R ₁	R ₂ R ₃ R ₄	způso- k při- bu kladu				
82	O O 4-(3-kyan-5-pentyloxyfenoxy)- butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a)	75	-0,866 ppm, -6,96 °		
83	O O 4-(4-butoxyfenoxy)butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a)	75	3,299 ppm		
84	O O 4-(7-propoxy-2-naftalenyloxy)- butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a)	75	0,278 ppm, 175 °C (rozklad)		
85	O O 4-(5-butoxy-1-naftalenyloxy)- butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R a)	75	0,046 ppm, 180 °C (rozklad)		
86a	S O 4-(3-pentyloxyfenoxy)butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R(A) a)	3	57,8 ppm, -17,7 °		
86b	S O 4-(3-pentyloxyfenoxy)butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R(B) a)	3	58,3 ppm, -12,1 °		
87a	S O 4-(5-methyl-3-pentyloxy- fenoxy)butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R(A) a)	3	57,9 ppm, -20,1 °, 155-159 °C		
87b	S O 4-(5-methyl-3-pentyloxy- fenoxy)butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R(B) a)	3	58,3 ppm, -13,0 °, 153-168 °C		
88a	S O 8-(4-trifluormethoxyfenoxy)oktyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R(A) a)	3	57,8 ppm, -18,8 °, 157-161 °C		
89b	S O 8-(4-trifluormethoxyfenoxy)oktyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R(B) a)	3	58,2 ppm, -12,9 °, 148-160 °C		
89a	S O 4-(3-hexyloxyfenoxy)butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R(A) a)	3	57,7 ppm, -19,8 °		

Pří- klad čís.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Iso- mer	Vari- anta	Ana- logie	Charakteristické	
										způso- bu	hodnoty
										k pří- kladu	
89b	S	O	4-(3-hexyloxyfenoxy)butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R(B)	a)	3	58,3 ppm,	-12,8 °
90	S	S	4-(3-pentyloxyfenoxy)butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	4	115,6 ppm,	-17,5 °
											85-105 °C
91	O	O	4-(4-fenoxyfenoxy)butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	1 ⁸⁾	0,074 ppm,	-8,84 °
92	O	O	4-(3-fenoxyfenoxy)butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	91	0,170 ppm,	-7,74 °
93	O	O	4-[3-(4-trifluormethoxy)- fenoxy/fenoxy]butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	91	0,286 ppm,	-7,5 °
94	O	O	4-[4-(4-trifluormethoxy)- fenoxy/fenoxy]butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	91	0,078 ppm,	-7,54 °
95	O	O	4-/4-(1-naftyloxy)fenoxy/butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	91	0,082 ppm,	170 °C (rozklad)
96	O	O	4-/3-(2-naftyloxy)fenoxy/butyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	91	0,060 ppm,	175 °C (rozklad)
97	O	O	N-methyl-N-heptylhexanamid-6-yl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	7	0,008 ppm	
98	O	O	N-methyl-N-hexylheptanamid-7-yl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	7	0,092 ppm,	155 °C (rozklad)
99	O	O	N-methyl-N-/2-(4-chlorfenoxy)- ethyl/hexanamid-6-yl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	7	0,038 ppm,	180 °C (rozklad)
00	O	O	N-methyl-N-hexanoyl-7-amino- heptyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R	a)	7 ⁹⁾	0,115 ppm,	180 °C (rozklad)

Pří- klad	Pří- klad				Iso- Vari- Ana-		Charakteristické	
	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂ R ₃ R ₄	mer	anta logie způso-k při- bu kladu	hodnoty	
01	O	O		N-methyl-N-heptanoyl-6-amino- hexyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	a) 100	0,308 ppm, 175 °C (rozklad)
02	O	O		N-methyl-N-heptanoyl-5-amino- pentyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	a) 100	0,086 ppm, 175 °C (rozklad)
03	O	O		N-methyl-N-2-(4-chlorfenoxyl)- acetyl/-6-aminohexyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	a) 100	0,125 ppm, 175 °C (rozklad)
04	O	O		5-(3-pentyloxyfenyl)pentyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	a) 1 ¹⁰)	0,283 ppm, 188 °C
05	O	O		5-(3-hexylfenyl)pentyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	a) 1 ¹¹)	0,353 ppm, >179 °C (rozklad)
06	O	O		5-/4-(4-chlorfenoxyl)-2- butyloxy/pentyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	a) 1 ¹²)	0,177 ppm, 185 °C (rozklad)
07	O	O		8-(4-aminofenoxyl)oktyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	c) 8 ¹³)	0,383 ppm
08	O	O		4-[/3-(4-trifluormethoxy)- fenoxyl/fenoxyl]butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	a) 1 ¹⁴)	0,286 ppm, -7,5 °
09	O	O		4-[/4-(4-trifluormethoxy)- fenoxyl/fenoxyl]butyl	CH ₃ CH ₃ CH ₃	R	a) 1 ¹⁵)	0,078 ppm, -7,54 °

Vysvětlivky k tabulce uvedené výše:

- 1) Výchozí látka, 4-nonyloxybutanol (sloučenina obecného vzorce II) se použije místo tetradekanolu. Sloučenina se získá reakcí 1,4-butandiolu v dimethylformamidu s natriumhydridem a poté přidáním bromononanu k látce získané touto reakcí.
- 2) Stejně jako je uvedeno pro 1 s tím rozdílem, že se použije jodmethan na místo bromononanu a 1,12-dodekandiolem se nahradí 1,4-butandiol.
- 3) Výchozí látka, 5-(2-nonyloxy)pentanol se dostane reakcí 1,5-pentandiolu v dimethylformamidu s octanem rtuťnatým a 1-nonenem a redukcí výsledné směsi působením roztoku natriumborhydridu ve vodném hydroxidu sodném.
- 4) Výchozí látka, 8-(3-methylpentyloxy)oktanol se získá reakcí 8-brom-1-oktanolu v bezvodém diethyletheru s kyselinou p-toluensulfonovou v dihydropyranu, výsledný chráněný bromalkohol se nechá reagovat s 3-methylpentanolem v dimethylformamidu v přítomnosti natriumhydridu a výsledná sloučenina se nechá reagovat s kyselinou p-toluensulfonovou v methanolu, methanol se odpaří za sníženého tlaku, odparek rozdělí mezi ethylacetát a vodu, vodná vrstva se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší, filtruje a odpaří.
- 5) Výchozí látka, 8-/4-(trifluormethoxy)fenoxy/-1-oktanol se dostane reakcí 4-(trifluormethoxy)fenolu s 8-brom-1-oktanolem v bezvodém dimethylformamidu za teploty 80 °C v přítomnosti uhličitanu draselného.
- 6) Výchozí látka, 3-/3-(pentyloxy)fenoxy/propanol se získá reakcí 1-brompentanu s resorcinolem v dimethylformamidu

v přítomnosti uhličitanu draselného a reakcí výsledného 3-pentyloxyfenolu s natriumhydridem v dimethylformamidu v přítomnosti 3-brompropanolu.

7) Výchozí látka, 4-/3-(pentyloxy)fenoxy/butanol se dostane reakcí 3-pentyloxyfenolu a ethyl-4-brombutyrátu s natriumhydridem v dimethylformamidu a redukcí výsledného ethyl-/4-(3-pentyloxyfenoxy)butyrátu/s lithiumaluminiumhydridem v bezvodém etheru.

8) Výchozí látka, 4-/4-(4-fenoxi)fenoxi/butanol se získá reakcí 4-(4-fenoxi)fenolu s ethyl-4-brombutyrátem v bezvodém dimethylformamidu v přítomnosti uhličitanu draselného a redukcí výsledného ethyl-[4-/4-(4-fenoxi)fenoxi/butyrátu] s lithiumaluminiumhydridem v bezvodém diethyletheru pod dusíkovou atmosférou.

9) Meziprodukt, N-(7-hydroxyheptyl)-N-methylhexanamid (sloučenina obecného vzorce IV) se dostane reakcí 7-bromheptanolu v dioxanu s 40% vodným methylaminem a reakcí výsledné hydrobromidové soli 7-(N-methylamino)heptanolu v methylenchloridu s hexanoylchloridem a triethylaminem.

10) Meziprodukt, n-pentylether 3-(5-hydroxypentyl)-fenolu (sloučenina obecného vzorce IV) použitý na místo 1-tetradekanolu, se získá reakcí 3-bromfenolu v dimethylformamidu s 1-brompentanem v přítomnosti uhličitanu draselného, výsledný n-pentylether 3-bromfenolu v tetrahydrofuranu se nechá reagovat s terc.-butyllithiem a potom chloridem lithno mědným Li_2CuCl_3 , výsledná reakční směs se nechá reagovat s 1-brom-5-benzyloxypentanem a po chromatografickém zpracování na silikagelu, při eluování směsí hexanu a etheru v poměru 1:1 a hydrogenaci výsledného surového n-pentyletheru (3-benzyloxypentyl)fenolu v ethanolu na 5% palladiu na uhlí se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpise.

11) Meziprodukt, 5-(3-hexylfenyl)pentanol (sloučenina obecného vzorce IV), použitý místo 1-tetradekanolu, se získá reakcí Wittigovy soli, vyrobené z 1-brompentanu a trifenylfosfinu v tetrahydrofuranu, s n-butyllithiem v hexanu a potom 3-brombenzaldehydem, výsledný 3-brom-(1-hexenyl)benzen (po chromatografii na silikagelu, při eluování směsí hexanu a etheru v poměru 3:2) v tetrahydrofuranu se nechá reagovat s terc.-butyllithiem v hexanu a chloridem lithno mědným Li_2CuCl_3 v tetrahydrofuranu a poté se přidá 1-brom-5-benzyl-oxy-pentan, výsledný 3-(5-benzyl-oxy-pentyl)-(1-hexenyl)benzen se čistí vysoko účinnou kapalinovou chromatografií a čistá látka se hydrogenuje v methanolu v přítomnosti 5% palladia na uhlí.

12) Meziprodukt, 1-methyl-3-(p-chlorfenoxy)propyl-5-hydroxypentylether (sloučenina vzorce IV), použitý na místo 1-tetradekanolu, se dostane reakcí p-chlorfenolu v dimethylformamidu s 1-brom-3-butenem v přítomnosti uhličitanu draselného, reakcí výsledného p-chlorfenyl-3-butenyletheru s 1,5-pentandiolem v přítomnosti octanu mědnatého v dimethylformamidu, přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného a reakcí výsledné směsi s natriumborhydridem.

13) Jak výchozí látka se použije sloučenina z příkladu 56 místo sloučeniny z příkladu 68.

14) Meziprodukt, 4-[3-/4-(trifluormethoxy)fenoxy/fenoxyl]butan-1-ol (sloučenina obecného vzorce IV), použitý místo 1-tetradekanolu se dostane reakcí 3-bromfenolu s ethyl-4-brombutyrátem v dimethylformamidu v přítomnosti uhličitanu draselného, reakcí výsledného ethyl-/4-(3-bromfenoxy)butyrátu/ v tetrahydrofuranu s DIBAL-H v toluenu a reakcí výsledného 4-(3-bromfenoxy)butan-1-olu s 4-(trifluormethoxy)-fenolem a oxidem mědnatým v přítomnosti uhličitanu draselného

a pyridinu.

15) Meziprodukt, 4-[4-/4-(trifluormethoxy)fenoxy/fenoxy]butan-1-ol (sloučenina obecného vzorce IV), použitý na místo 1-tetradekanolu, se dostane reakcí p-hydrochinonu s ethyl-4-brombutyrátem v dimethylformamidu v přítomnosti uhličitanu draselného, reakcí výsledného ethyl-/4-(4-hydroxyfenoxy)butyrátu/ v etheru s lithiualuminiumhydridem a reakcí výsledného 4-(4-hydroxyfenoxy)butan-1-olu s 4-(trifluormethoxy)brombenzenem a oxidem měďnatým v přítomnosti uhličitanu draselného a pyridinu.

Sloučeniny obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo farmaceuticky přijatelného a fyziologicky hydrolyzovatelného esteru formy prekurzoru léčiva, které se zde dále zkráceně označují jako "přípravky podle tohoto vynálezu", projevují farmakologický účinek na zvířatech. Tyto sloučeniny mají zvláště hypoglykemický účinek a tak se doporučují pro ošetřování cukrovky, jak bylo zjištěno při standardních testech, například orientačním testu akutní a chronické hypoglykemie na samčích kryších kmene Sprague-Dawley, při podávání přípravku v množství od přibližně 1 do zhruba 100 mg na kilogram. Krysy ve věku 2 až 3 měsíců, o hmotnosti 250 g při orientačním testu akutní hypoglykemie a o hmotnosti 200 až 220 g při orientačním testu chronické hypoglykemie se udržují v místnosti s řízenou teplotou místnosti 22 °C a cyklem světla a tmy vždy v trvání 12 hodin po dobu alespoň 7 dnů při orientačním testu akutní hypoglykemie a 7 dnů před a během zkoušky při orientačním testu chronické hypoglykemie.

Při orientačním testu akutní hypoglykemie je kryšám přístupná potrava Purina a voda podle libosti. Před testem se

krysy nechají hladovět po dobu 18 hodinách, poté se krysám (5 ve skupině) podávají testované sloučeniny perorálně žaludeční sondou v 0,5% karboxymethylcelulóze (CMC) s 0,2 % Tween 80^R. Zvířata obdrží 1,0 ml/100 g tělesné hmotnosti. Tři hodiny po podání se krysy anestetizují působením oxidu uhličitého a krev se zachycuje ze srdeční punkce. Sérum se shromáždí a použije ke stanovení glukózy a β -hydroxybutyrátu. Glukóza se měří glukózo oxidázovou metodou na zařízení YSI Model 27, Yellow Spring, Ohio, USA. β -Hydroxybutyrát se stanovuje při zkoušce β -hydroxybutyrátu s enzymem vázaným na dehydrogenázu za použití Sigma Kit 310-uv, St. Louis, Mo., USA. Hodnota ED₅₀ představuje množství činidla, kterého je zapotřebí k dosažení 50% inhibice maximálního snížení úrovně β -hydroxybutyrátu.

Při orientačním testu chronické hypoglykemie se krysám podává vysoce tučná dieta podle libosti. Krysám ve vykrmeném stavu se ocasní žílou injekčně zavede 40 mg streptozotocinu na kilogram tělesné hmotnosti. Po 5 dnech se za nemocné cukrovkou pokládají takové krysy, které mají zvýšenou hladinu glukózy v krvi, větší než 200 mg/dl a po následujícím celonočním půstu, pokud se podrobí orálnímu testu tolerance glukózy, mají hladinu glukózy v krvi od 40 do 80 mg/dl za 3 hodiny pod testu. O 4 dny později se zvířata použijí pro orientační test, pokud zvýšená hladiny glukózy v krvi je vyšší než 180 mg/dl. Hladina glukózy v krvi se stanovuje za použití zařízení YSI Glucose Analyzer. Orientační test chronické hypoglykemie se provádí takto:

V den 1 se v 8.00 hodin krysám odebere potrava a po odečtení počáteční úrovně glukózy v krvi odebrané z konce ocasu se orálně podá vehikulum (pro kontrolní stanovení) nebo přípravek a vehikulum (9 krys na ošetření). O 6 hodin později se změří úroveň glukózy v krvi a bezprostředně poté se krysy porovnají. Stejně krysy dostávají buď vehikulum nebo léčivou

látku jednou denně během 11 po sobě jdoucích dnů. Úroveň glukózy v krvi se stanoví v hodinu 0, po šestihodinovém půstu a po zavedení dávky ve dnech 4, 8 a 11. Hodnota ED_{50} vypočtená v den 11, odpovídá množství přípravku potřebného pro dosažení 50 % maximální účinnosti, vztaženo na schopnost přípravku normalizovat hladiny glukózy v krvi. Účinnost 100 % představuje opětovné dosažení úrovně glukózy v krvi, které odpovídají normální kryse.

Antidiabeticky účinná dávka přípravku podle tohoto vynálezu použitá pro zmírnění svrchu uvedeného stavu se bude měnit v závislosti zvláště na použité sloučenině, způsobu podání a obtížnosti stavu, který se ošetřuje. Obecně se však uspokojujících výsledků dosáhne, pokud se přípravky podávají denně v dávce od přibližně 1 mg do zhruba 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti zvířete, popřípadě podávají v dělených dávkách dvakrát až čtyřikrát za den, nebo ve vhodné formě s protrahovaným účinkem. Pro větší savce, například primáty, jako je člověk, celková denní dávka je od přibližně 1 do zhruba 1000 mg za den. Jednotkové dávkové formy zahrnují od zhruba 1 mg, výhodně od přibližně 5 mg, do zhruba 250 mg účinné látky v důkladné směsi s pevnou nebo kapalnou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem.

Přípravky podle tohoto vynálezu se mohou podávat podobným způsobem jako známé standardní látky, používané pro výše uvedená použití. Vhodné denní dávky budou záviset na řadě okolností, jako relativní síle účinku. Bylo například zjištěno, že sloučenina z příkladu 1 má hodnotu ED_{50} odpovídající 4,2 mg/kg při testu akutní hypoglykemie a 45 mg/kg za den při testu chronické hypoglykemie, sloučenina z příkladu 76 má hodnotu ED_{50} odpovídající 1,6 mg/kg při testu akutní hypoglykemie a hodnotu ED_{70} rovnou 37mg/kg za den při testu chronické hypoglykemie. Uvedená denní dávka těchto dvou přípravku je od přibližně 1 do zhruba 1000 mg,

s výhodou od přibližně 20, do zhruba 250 mg perorálně pro větší primáty, jako je člověk.

Pro výše uvedená použití se přípravky podle tohoto vynálezu mohou podávat orálně nebo parenterálně jako takové nebo smíchané s běžnými farmaceuticky přijatelnými nosnými látkami. Tyto přípravky se mohou podávat orálně v takových formách, jako jsou tablety, dispergovatelné prášky, granule, kapsle, sirupy a elixíry, a parenterálně, jako roztoky nebo emulze. Tyto farmaceutické prostředky mohou obsahovat až zhruba 90 % účinné látky, v kombinaci s nosnou látkou nebo látkou zesilující účinek přípravku.

Kapsle obsahující účinné látky uvedené dále se mohou vyrobit obvyklými technickým postupy.

Příklad kapsle

Účinná látka	Hmotnost (mg)
sloučenina z příkladu 1 nebo 76	25
mikrokryсталická celulóza	65,6
koloidní oxid křemičitý	0,16
mannitol	65,6
hydrogenovaný ricinový olej	6,64
c e l k e m	163

Jako účinná látka je výhodná:

- sloučenina z příkladu 1 a 2 a

- sloučenina z příkladu 76, to znamená (R)-3-karboxy-
-N,N,N,-trimethyl-2-[/hydroxy-(4-(3-hexyloxyfenoxy)butoxy)-

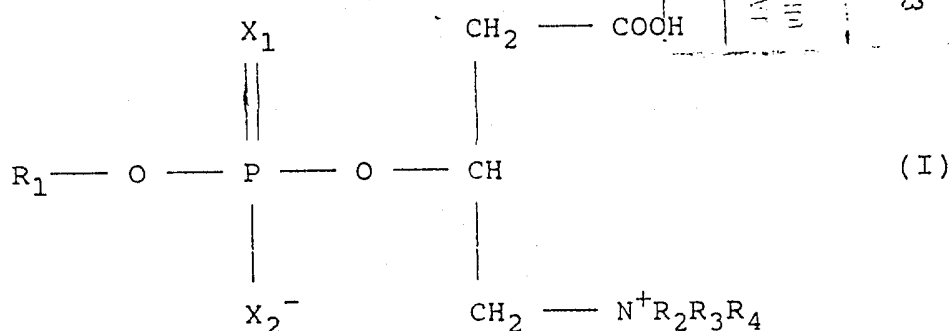
fcsfinyl/oxy]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl,

- zvláště sloučenina z příkladu 1.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku, který obsahuje přípravek podle tohoto vynálezu společně alespoň s jednou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem. Tento vynález se dále týká způsobu výroby farmaceutického prostředku, který spočívá v tom, že se smíchá přípravek podle tohoto vynálezu s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem.

P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

X_1 a X_2 znamenají nezávisle na sobě atom kyslíku nebo atom síry,

R_1 znamená skupinu vzorce $R_5-Y-R_6^-$ nebo $R_7-Z-R_8^-$,

kde Y představuje skupinu vzorce $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N(R_{10})CO-$ nebo $-CON(R_{10})-$,

Z představuje skupinu vzorce $-O-$, $-S-$ nebo CH_2- ,

R_5 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku nebo přímou nebo rozvětvenou ω -trifluoralkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části,

R_6 znamená alkylenovou skupinu se 2 až 18 atomy uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku ve skupině vzorce $R_5-Y-R_6^-$ je od 7 do 19,

R_7 znamená nesubstitovanou fenylovou, fenoxifyenylovou, bifenylovou, naftylovou nebo naftyloxyfenylovou skupinu nebo znamená fenylovou, fenoxifyenylovou, bifenylovou, naftylovou nebo naftyloxyfenylovou skupinu, které jsou monosubstituovány, navzájem nezávisle disubstituovány nebo navzájem nezávisle trisubstituovány atomem halogenu, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo acetylovou skupinou,

R_8 znamená alkylenovou skupinu se 3 až 15 atomy uhlíku s přímým řetězcem nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_m-N(R_{10})CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CON(R_{10})-(CH_2)_n-$ nebo $-CH_2R_{11}OR_{12}-$,

kde m a n znamenají nezávisle na sobě číslo od 1 do 7,

R_{10} znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R_{11} představuje alkylenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

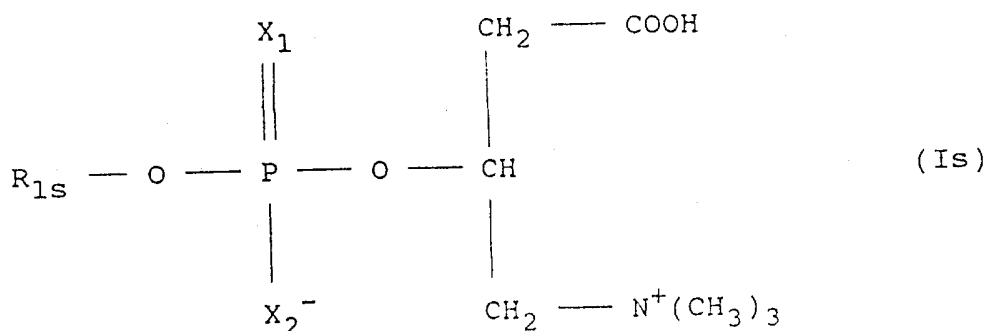
R_{12} představuje alkylenovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku v arylových substituentech v R_7 a celkový počet atomů uhlíku v R_8 , nepočítaje s významem R_{10} , je od 3 do 15 a

R_2 , R_3 a R_4 znamenají vždy nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

ve formě volné kyseliny nebo soli, fyziologicky hydrolyzovatelného esteru nebo ve formě prekursoru léčiva.

2. Sloučenina obecného vzorce Is



ve kterém

X_1 a X_2 mají významy vymezené v nároku 1 a

$\text{R}_{1\text{S}}$ znamená skupinu vzorce $\text{R}_5 - \text{Y}_\text{S} - \text{R}_6^-$ nebo $\text{R}_{7\text{S}} - \text{Z} - \text{R}_{8\text{S}}^-$,

kde Y_S představuje skupinu vzorce $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}-$ nebo $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$,

Z , R_5 a R_6 mají významy vymezené v nároku 1 a

celkový počet atomů uhlíku ve skupině vzorce $\text{R}_5 - \text{Y}_\text{S} - \text{R}_6^-$ je od 7 do 19,

$\text{R}_{7\text{S}}$ znamená nesubstitovanou fenylovou, fenoxifynylovou, naftylovou nebo naftyloxyfenylovou skupinu nebo znamená fenylovou, fenoxifynylovou, naftylovou nebo naftyloxyfenylovou skupinu, které jsou monosubstituovány, navzájem nezávisle disubstituovány nebo navzájem nezávisle trisubstituovány atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, alkylovou

skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, trifluor-methoxyskupinou nebo acetylovou skupinou,

R_{8s} znamená alkylenovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku s přímým řetězcem nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_m-N(CH_3)CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CON(CH_3)-(CH_2)_n-$ nebo $-CH_2R_{11s}OR_{12s}-$,

kde m a n mají významy vymezené v nároku 1,

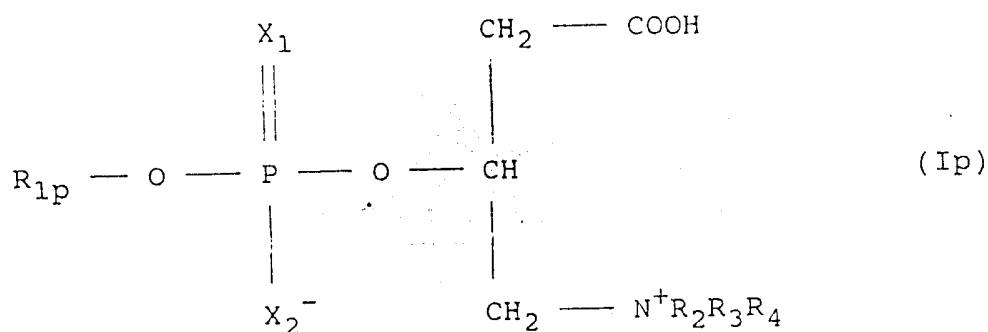
R_{11s} představuje alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

R_{12s} představuje alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku v arylových substituentech v R_{7s} a celkový počet atomů uhlíku v R_{8s} , nepočítaje s methylovou skupinou připojenou k atomu dusíku, je od 3 do 15,

ve formě volné kyseliny, nebo soli, allylesteru, pivaloyloxy-methylesteru nebo N,N-diethylkarboxamidylmethylesteru karboxylové kyseliny nebo allyl-orthoesteru fosfatidové kyseliny.

3. Sloučenina obecného vzorce Ip



ve kterém

X_1 , X_2 , R_2 , R_3 a R_4 mají významy vymezené v nároku 1 a

R_{1p} znamená skupinu vzorce $R_{5p}-Y_p-R_{6p}^-$ nebo $R_{7p}-Z_p-R_{8p}^-$,

kde Y_p představuje skupinu vzorce $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$,
 $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$,

Z_p znamená skupinu $-O-$ nebo $-S-$,

R_{5p} představuje alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy
 uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

R_{6p} znamená alkylenovou skupinu se 2 až 18 atomy
 uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku ve skupině $R_{5p}-Y_p-R_{6p}^-$ je
 od 7 do 19,

R_{7p} znamená nesubstitovanou fenylovou, bifenylovou
 nebo naftylovou skupinu nebo znamená fenylovou nebo
 naftylovou skupinu, které jsou monosubstituovány,
 navzájem nezávisle disubstituovány nebo navzájem
 nezávisle trisubstituovány atomen halogenu,
 nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy

uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,
trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxy skupinou
nebo acetylovou skupinou,

R_{8p} znamená alkylenovou skupinu se 3 až 15 atomy
uhlíku s přímým řetězcem a

celkový počet atomů uhlíku v substituentech v R_{7p}
a v R_{8p} je od 3 do 15,

ve formě volné kyseliny nebo ve formě farmaceuticky přijatel-
né soli, fyziologicky hydrolyzovatelného esteru nebo ve formě
prekurzoru léčiva.

4. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde
R₂, R₃ a R₄ znamenají methylovou skupinu a

bud' X₁, X₂, R₁ a isomerní forma představují
S, O, tetradecyl a R (AB), nebo
S, O, tetradecyl a R (A), nebo
S, O, tetradecyl a R (B), nebo
S, S, tetradecyl a R, nebo
S, O, 4-(3-pentyloxyfenoxy)butyl a R (A), nebo
S, O, 4-(3-pentyloxyfenoxy)butyl a R (B), nebo
S, O, 4-(5-methyl-3-pentyloxyfenoxy)butyl a R (A), nebo
S, O, 4-(5-methyl-3-pentyloxyfenoxy)butyl a R (B), nebo
S, O, 8-(4-trifluormetoxifenoxy)oktyl a R (A), nebo
S, O, 8-(4-trifluormetoxifenoxy)oktyl a R (B), nebo
S, O, 4-(3-hexyloxyfenoxy)butyl a R (A), nebo
S, O, 4-(3-hexyloxyfenoxy)butyl a R (B), nebo
S, S, 4-(3-pentyloxyfenoxy)butyl a R,

nebo X₁ a X₂ značenají atom kyslíku a R₁ a isomerní forma
představují tetradecyl a R.

nebo X_1 a X_2 znamenají atom kyslíku, isomerní forma značí R a R_1 představuje

tetradecyl (ve formě N,N-diethylkarboxamidylmethylesteru karboxylové kyseliny jako prekurzoru léčiva), tetradecyl (ve formě pivaloyloxymethylesteru karboxylové kyseliny jako prekurzoru léčiva), tetradecyl (ve formě allyl-orthoesteru fosfatidové kyseliny jako prekurzoru léčiva), tetradecyl (ve formě allylesteru karboxylové kyseliny), N-ethyl-N-heptylhexanamid-6-yl, 8-(2-aminofenoxy)oktyl, tridecyl, pentadecyl, 7-(Z)-tetradecenyl, 11-(Z)-tetradecenyl, 7-tetradecynyl, 4-nonyloxybutyl, 12-methoxydodecyl, 6-heptyloxyhexyl, 8-pentyloxyoktyl, 10-propoxydecyl, 2-undecyloxyethyl, 9-(3,3-dimethylbutoxy)nonyl, 5-oktyloxypentyl, 5-(3-decyloxy)pentyl, 9-(4,4,4-trifluorbutoxy)nonyl, 6-(2-nonyloxy)pentyl, 6-(2-oktyloxy)hexyl, 4-(2-decyloxy)butyl, 8-/2-(2-methyl)hexyloxy/oktyl, 9-/2-(2-methyl)pentyloxy/nonyl, 7-/2-(2-methyl)heptyloxy/heptyl, 5-/2-(2-methyl)nonyloxy/pentyl, 8-(3-methylpentyloxy)oktyl, 8-/4-(trifluormethoxy)fenoxy/oktyl, 7-fenoxyheptyl, 7-(4-chlorfenoxy)heptyl, 6-(4-chlorfenoxy)hexyl, 8-(4-chlorfenoxy)oktyl, 9-(4-chlorfenoxy)nonyl, 8-(2-chlorfenoxy)oktyl, 8-(3-chlorfenoxy)oktyl, 7-(1-naftyloxy)heptyl, 7-(2-naftyloxy)heptyl, 7-(3,5-di-trifluormethylfenoxy)heptyl, 8-(4-terc.-butylfenoxy)oktyl, 8-(4-fenylfenoxy)oktyl, 8-(4-acetyl-3-methylfenoxy)oktyl, 4-/3-(2-naftyloxy)fenoxy/butyl, 8-/4-(4-chlorfenyl)thio/oktyl, 10-(4-chlorfenoxy)decyl, 8-(3,5-dimethoxyfenoxy)oktyl, 8-(2,3,4-trichlorfenoxy)oktyl, 8-(2,5-dinitrofenoxy)oktyl, 8-(2,3-dimethylfenoxy)oktyl, 8-(3,4-dimethylfenoxy)oktyl, 8-(3-fluor-4-nitrofenoxy)oktyl, 8-(2,4-dimethylfenoxy)oktyl, 8-(4-nitrofenoxy)oktyl, 8-(3-nitrofenoxy)oktyl, 8-(2,4-dinitrofenoxy)oktyl, 8-(2,4-dichlorfenoxy)oktyl, 8-(3-trifluormethoxyfenoxy)oktyl, 8-(3-trifluormethylfenoxy)oktyl, 8-(4-methoxyfenoxy)oktyl, 4-(5-propoxy-2-naftyloxy)butyl, 8-(2,3-dichlorfenoxy)oktyl, 8-(2,5-dichlorfenoxy)oktyl,

8-(4-methylfenoxy)oktyl, 8-(4-trifluormethylfenoxy)oktyl, 8-(2-nitrofenoxy)oktyl, 9-(4-trifluormethoxyfenoxy)nonyl, 8-(2,6-dichlorfenoxy)oktyl, 3-(3-pentyloxyfenoxy)propyl, 3-(3-hexyloxyfenoxy)propyl, 5-(3-butyloxyfenoxy)pentyl, 5-(3-pentyloxyfenoxy)pentyl, 4-(3-pentyloxyfenoxy)butyl, 4-(3-butoxyfenoxy)butyl, 4-(5-methyl-3-pentyloxyfenoxy)butyl, 4-(5-methoxy-3-pentyloxyfenoxy)butyl, 4-(2,4-dichlor-5-pentyloxyfenoxy)butyl, 4-(2-methyl-3-pentyloxyfenoxy)butyl, 4-(3-kyan-5-pentyloxyfenoxy)butyl, 4-(4-butoxyfenoxy)butyl, 4-(7-propoxy-2-naftalenyloxy)butyl, 4-(5-butoxy-1-naftalenyloxy)butyl, 4-(4-fenoxifyfenoxy)butyl, 4-(3-fenoxifyfenoxy)-butyl, 4-[/3-(4-trifluormethoxy)fenoxy/fenoxy]butyl, 4-[/4-(4-trifluormethoxy)fenoxy/fenoxy]butyl, 4-/4-(1-naftyl-oxy)fenoxy/butyl, 4-/3-(2-naftyloxy)fenoxy/butyl, N-methyl-N-heptylhexanamid-6-yl, N-methyl-N-hexylheptanamid-7-yl, N-methyl-N-/2-(4-chlorfenoxy)ethyl/hexanamid-6-yl, N-methyl-N-hexanoyl-7-aminoheptyl, N-methyl-N-heptanoyl-6-aminohexyl, N-methyl-N-heptanoyl-5-aminopentyl, N-methyl-N-/2-(4-chlorfenoxy)acetyl/-6-aminohexyl, 5-(3-pentyloxyfenyl)pentyl, 5-(3-hexylfenyl)pentyl, 5-/4-(4-chlorfenoxy)-2-butoxy/pentyl, 8-(4-aminofenoxy)oktyl, 4-[/3-(4-trifluormethoxy)fenoxy/fenox-xy]butyl nebo 4-[/4-(4-trifluormethoxy)fenoxy/fenoxy]butyl, ve formě volné kyseliny nebo ve formě soli.

5. (R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[/hydroxy(tetra-decyloxy)fosfinyl/oxy]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl, ve formě volné kyseliny nebo ve formě soli.

6. (R)-3-Karboxy-N,N,N-trimethyl-2-[/hydroxy(4-(3-hexyloxyfenoxy)butoxy)fosfinyl/oxy]-1-propanaminiumhydroxid, vnitřní sůl, ve formě volné kyseliny nebo ve formě soli.

7. způsob výroby a) ...
názvu ... v z n a č u ... s e ...

a) nechá příslušně reagovat sloučenina obecného vzorce

II

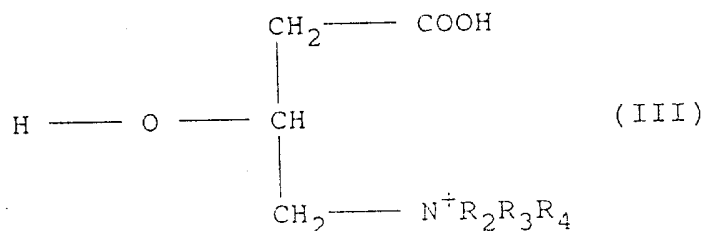


ve kterém

R_1 má význam vymezený v nároku 1 a

Q představuje atom chloru, bromu nebo jodu,

se sloučeninou obecného vzorce III

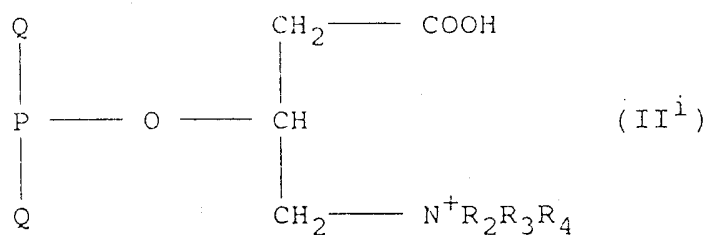


ve kterém

R_2 , R_3 a R_4 mají významy vymezené v nároku 1,

nebo hydrolyzovatelným esterem této sloučeniny, získaná sloučenina podrobí oxidaci nebo thiolaci a produkt hydrolyzuje nebo thiolýzuje nebo

b) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

Q má význam vymezený v tomto nároku a

R₁, R₂ a R₃ mají významy vymezené v nároku 1,

se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

R₁ má význam vymezený v nároku 1,

a získaná sloučenina podrobí oxidaci nebo thiolaci a produkt hydrolyzuje nebo thiolýzuje nebo

c) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém fenylový nebo naftylový kruh v substituentu R₇ je monosubstituován, disubstituován nebo trisubstituován aminoskupinou, redukuje odpovídající sloučenina, která je monosubstituována, disubstituována nebo trisubstituována nitroskupinou,

a výsledné sloučeniny získají ve formě volné kyseliny nebo ve formě soli, fyziologicky hydrolyzovatelného esteru nebo prekursoru léčiva.

6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I vymezenou v nároku 1, ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, farmaceuticky přijatelného a fyziologicky hydrolyzovatelného esteru nebo ve formě prekurzoru léčiva, dohromady s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem.

9. Sloučenina podle nároku 1 k farmaceutickému použití.

10. Sloučenina podle nároku 9 k použití proti cukrovce.