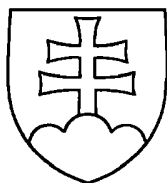


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 15.07.98
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 97/09060
(32) Dátum priority: 17.07.97
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 12.06.2000
(86) Číslo PCT: PCT/FR98/01544, 15.07.98

(21) Číslo dokumentu:

47-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 241/12
A 61K 31/495

(71) Prihlasovateľ: RHONE-POULENC RORER S. A., Antony, FR;

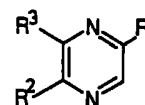
(72) Pôvodca vynálezu: Bashiardes Georges, Thiais, FR;
Carry Jean-Christophe, Meudon, FR;
Evers Michel, La Queue en Brie, FR;
Filoche Bruno, Créteil, FR;
Mignani Serge, Châtenay-Malabry, FR;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty polyhydroxyalkylpyrazínu, spôsob ich prípravy a liečivo, ktoré ich obsahuje**

(57) Anotácia:

Sú opísané liečivá obsahujúce ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ znamená stereoizomérne formy reťazca II: -(CHOH)₃-CH₂OH a buď R² znamená atóm vodíka a R³ znamená stereoizomérne formy reťazca III: -CH₂-(CHOH)₂CH₂OH, alebo R² znamená stereoizomérne formy reťazcov II: -(CHOH)₃-CH₂OH alebo III: -CH₂-(CHOH)₂-CH₂OH a R³ znamená atóm vodíka, alebo niektorú z ich solí; nové stereoizomérne zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich soli a spôsob ich prípravy.



(I)

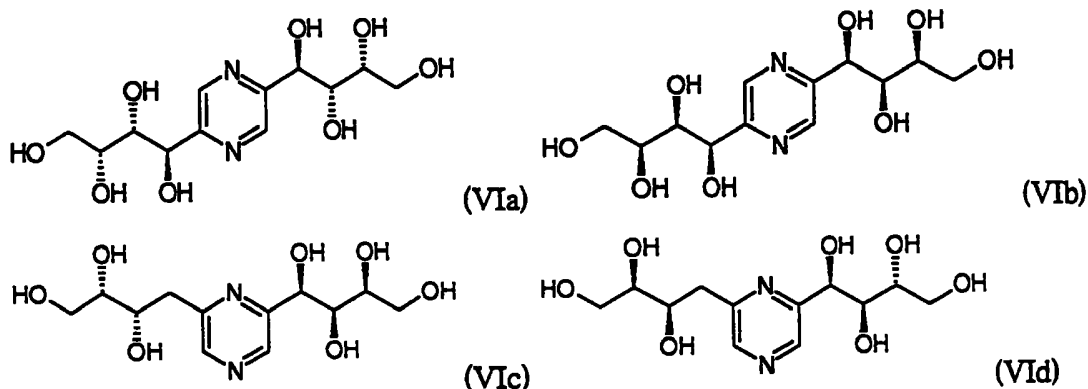
Deriváty polyhydroxyalkylpyrazínu, spôsob ich prípravy a liečivo, ktoré ich obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov polyhydroxyalkylpyrazínu, spôsobu ich prípravy a liečiv, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

Z dokumentov JP 43-13469 a Ann. 644., 122-127 (1961); Agr. Biol. Chem. 39(5), 1143-1148 (1975) sú známe fruktozazín, deoxyfruktozazín a zlúčenina vzorca VI, ktorý je uvedený ďalej. V dokumentoch JP 43-13469 a Carbohydr. Res. 26(2), 377-84 (1973), J. Anal. Appl. Pyrolysis 13, 191-198 (1988) sú opísané stereoizoméry všeobecného vzorca VIa, VIb, VIc a VIId.



Zlúčeniny ďalej uvedených všeobecných vzorcov VII, VIII a IX, vznikajúce z glukózy, fruktózy, manózy a galaktózy, boli opísané v japonskom patentovom spise JP 53-90401.

Použitie týchto zlúčenín ako liečiv, čo je predmetom predloženého vynálezu, však opísané nebolo.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka liečebných prostriedkov obsahujúcich ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I:



v jej stereoizomérnych formách alebo jej soli s anorganickou alebo organickou kyselinou, nových zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich solí s anorganickou alebo organickou kyselinou, a ich prípravy.

Vo všeobecnom vzorci I:

R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca



a buď R^2 znamená atóm vodíka a R^3 znamená stereoizomérne formy reťazca



alebo R^2 znamená stereoizomérne formy reťazcov

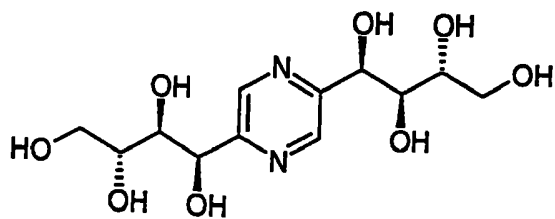


alebo



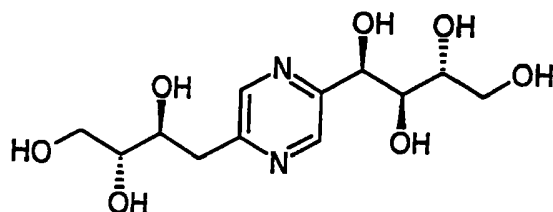
a R^3 znamená atóm vodíka,

s výnimkou fruktozazínu vzorca IV



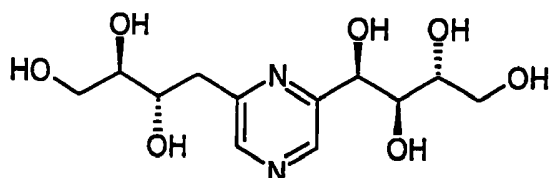
(IV),

deoxyfruktozazínu vzorca V



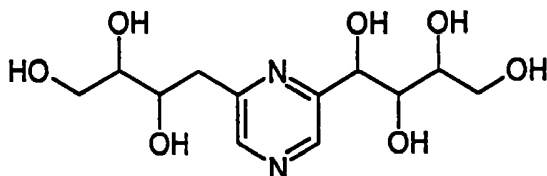
(V),

a zlúčeniny vzorca VI

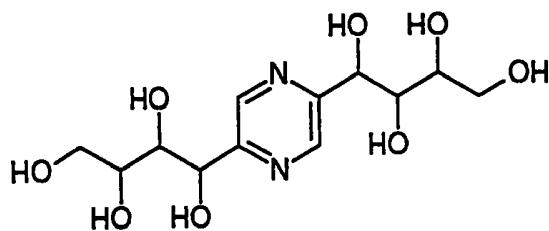


(VI)

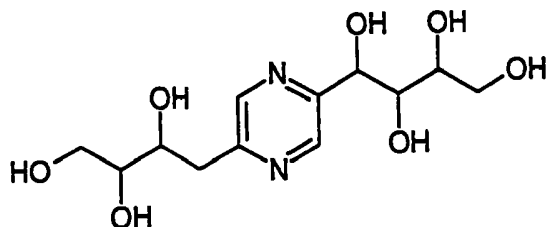
Liečebné prostriedky podľa vynálezu tak obsahujú aspoň jeden stereoizomér nasledujúcich zlúčenín:



(VII)



(VIII)



(IX),

alebo soľ takejto zlúčeniny s organickou alebo anorganickou kyselinou, s výnimkou fruktozazínu, deoxyfruktozazínu a zlúčeniny vzorca VI.

Liečebné prostriedky podľa predloženého vynálezu sú výhodne také, ktoré ako aktívnu zložku obsahujú aspoň jednu zlúčeninu vzorca I, zvolenú z nasledujúcich zlúčenín:

1-[5-(1R,2R,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1R,2R,3R,4-tetraol,

1-[5-(1R,2R,3S,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1R,2R,3S,4-tetraol,

1-[5-(1R,2S,3S,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1R,2S,3S,4-tetraol,

1-[5-(1S,2R,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1S,2R,3R,4-tetraol,

1-[5-(1S,2R,3S,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1S,2R,3S,4-tetraol,

1-[5-(1S,2S,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1S,2S,3R,4-tetraol,

1-[5-(1S,2S,3S,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1S,2S,3S,4-tetraol,

1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3R,4-
-tetraol,

1-[5-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3S,4-
-tetraol,

1-[5-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2S,3S,4-
-tetraol,

1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2R,3R,4-
-tetraol,

1-[5-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2R,3S,4-
-tetraol,

1-[5-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2S,3R,4-
-tetraol,

1-[5-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2S,3S,4-
-tetraol,

1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3R,4-tetraol,

1-[6-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3S,4-tetraol,

1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2R,3R,4-tetraol,

1-[6-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2R,3S,4-tetraol,

1-[6-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2S,3R,4-tetraol,

1-[6-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2S,3S,4-tetraol,

alebo soľ takejto zlúčeniny s anorganickou alebo organickou kyselinou,

alebo ešte výhodnejšie také, ktoré obsahujú ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu vzorca I, zvolenú z nasledujúcich zlúčenín:

1-[5-(1R,2R,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3R,4-tetraol,

1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3R,4-tetraol,

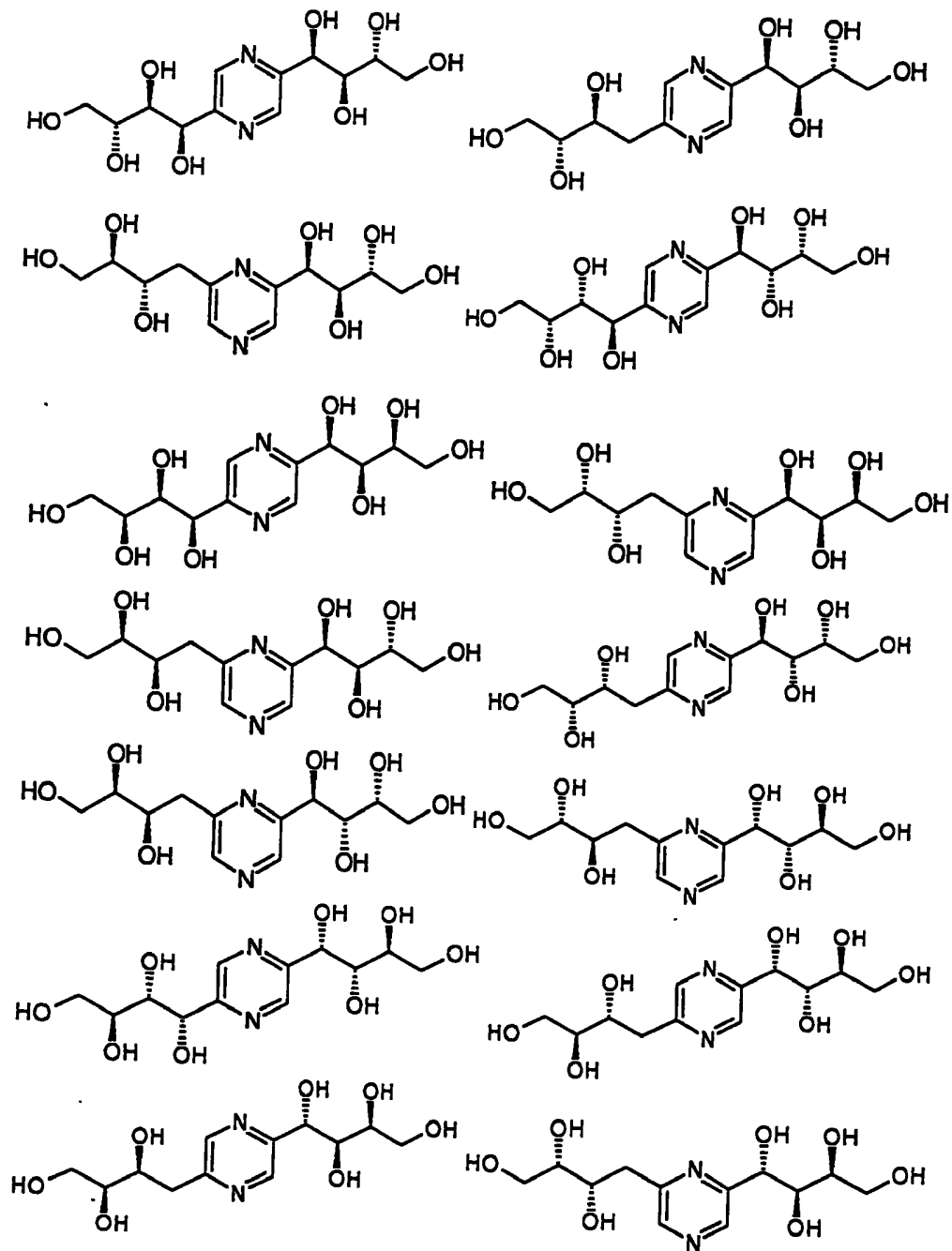
1-[5-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2S,3R,4-tetraol,

1-[6-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2R,3S,4-tetraol,

1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3R,4-tetraol,

alebo soľ takejto zlúčeniny s anorganickou alebo organickou kyselinou.

Zlúčeniny vzorca I, alebo ich soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, s výnimkou nasledujúcich zlúčenín:



sú nové a samotné sú súčasťou vynálezu.

Preferované zlúčeniny vzorca I sú nasledujúce:

1-[5-(1R,2R,3S,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1R,2R,3S,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*R*,3*R*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1*S*,2*R*,3*R*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*S*,3*R*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1*S*,2*S*,3*R*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*S*,3*S*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1*S*,2*S*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(2*R*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*R*,3*S*,4-
-tetraol,

1-[5-(2*S*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*S*,3*S*,4-
-tetraol,

1-[5-(2*R*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*R*,3*R*,4-
-tetraol,

1-[5-(2*S*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*S*,3*R*,4-
-tetraol,

1-[6-(2*R*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*R*,3*S*,4-
-tetraol,

1-[6-(2*R*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*R*,3*R*,4-
-tetraol,

1-[6-(2*S*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*S*,3*R*,4-
-tetraol,

alebo soľ takejto zlúčeniny s anorganickou alebo organickou
kyselinou;

zvlášť zlúčeniny:

1-[5-(2*S*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*S*,3*S*,4-
-tetraol,

1-[5-(2*R*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*R*,3*R*,4-
-tetraol,

1-[5-(2*S*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*S*,3*R*,4-
-tetraol,

alebo soľ takejto zlúčeniny s anorganickou alebo organickou kyselinou;

a obzvlášť zlúčenina:

1-[5-(2*S*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*S*,3*R*,4-tetraol,

alebo jej soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

Stereoizoméne formy zlúčenín všeobecného vzorca I sa získajú zo stereoizomérnych foriem ďalej opísaných reaktantov s použitím postupov podľa predloženého vynálezu.

Stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená stereoizoméne formy reťazca $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), R^2 znamená atóm vodíka a R^3 znamená stereoizoméne formy reťazca $-CH_2-(CHOH)_2-CH_2OH$ (III), teda zlúčeniny opísané všeobecným vzorcom VII, sa môžu získať reakciou mravčanu amónneho s aldózou alebo so zmesou dvoch aldóz, pravotočivej alebo ľavotočivej série, všeobecného vzorca



kde substituent R^1 má rovnaký význam ako vo vzorci I.

Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje pri teplotách medzi 15 °C a 100 °C, výhodne vo vodnom prostredí.

Aldózy sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť z nasledujúcich zdrojov:

a) z komerčne dostupných aldóz:

- epimerizačnými reakciami, aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných v Adv. Carbohydr. Chem., 13, 63 (1958), najmä v zásaditom prostredí pôsobením zriedeného vodného roztoku hydroxidu sodného (0,03 % až 0,05 %) pri teplote medzi 20 °C

a 40 °C,

- reakciami predlžovania reťazca, aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných v publikácii "The Carbohydrates" (vydal W. Pigman a D. Horton, Academic Press, New York, Diel IA, 133 (1972)), najmä potom vznikom kyanhydrínu z východiskovej aldózy (napríklad reakciou s kyanidom sodným vo vodnom roztoku, pri teplote medzi 10 °C a 30 °C v prítomnosti hydroxidu sodného, pri pH v oblasti 9), následnou hydrolýzou vzniknutej nitrilovej funkčnej skupiny na zodpovedajúcu kyselinu aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných v Organic Synthesis, Vol. I, str. 436 a Diel III, str. 85 (napríklad koncentrovanou kyselinou sírovou alebo kyselinou chlorovodíkovou vo vodnom roztoku, pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu reakčnej zmesi) a potom redukciou karboxylovej funkčnej skupiny na zodpovedajúci aldehyd aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných v J. Am. Chem. Soc., 71, 122 (1949), najmä s použitím borohydridov alkalických kovov (napríklad borohydridu sodného), vo vodnom roztoku, pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu reakčnej zmesi,
- reakciami skracovania reťazca, aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných v "The Carbohydrates", vydal W. Pigman a D. Horton, Academic Press, New York, Diel IB, 1980, str. 929, alebo Chem. Ber., 83, 559 (1950), najmä prevedením aldehydovej funkčnej skupiny aldózy na zodpovedajúcu hydroxylamínovú skupinu aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných v Organic Synthesis, Diel II, str. 314 (napríklad s použitím hydrochloridu hydroxylamínu vo vodnom roztoku a v prítomnosti zásady, ako je uhličitan sodný, pri teplote medzi 20 °C a 50 °C) a potom následnou reakciou s 3,4-dinitrofluórbenzénom v prítomnosti oxidu uhličitého a zásady, ako napríklad hydrogenuhličitanu sodného, vo vodnom roztoku, a alifatického alkoholu (ako napríklad izopropylalkoholu), pri teplote medzi 50 °C a 80 °C,

- b) zo zodpovedajúcich alylalkoholov, aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných v Science, 220, 949 (1983) a najmä použitím terc-butylhydroperoxidu v prítomnosti titaničitého komplexu, ako napríklad komplexu izopropoxidu titaničitého a opticky čistého dialkyltartrátu (napríklad dietyltartrátu), a následnými reakciami s tiofenolátom sodným, s kyselinou p-chlórperbenzoovou v acetanhydride a s diizopropylalumi-umhydridom.

Stereoizoméry cukru všeobecného vzorca X môžu patriť aldózam obsahujúcim 6 atómov uhlíka; výhodne sa použije D-gulóza, D-galaktóza, D-alóza, D-altróza, D-idóza, D-talóza, L-glukóza, L-manóza, L-galaktóza, L-alóza, L-altróza, L-idóza, L-talóza alebo L-gulóza.

Stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), R^2 znamená stereoizomérne formy reťazcov $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), a R^3 znamená atóm vodíka, teda zlúčeniny reprezentované všeobecným vzorcom VIII, sa môžu získať pôsobením zásady na aminoaldózu, alebo na zmes dvoch aminoaldóz všeobecného vzorca X



prípadne na jej adičnú soľ, ako napríklad hydrochlorid, kde R^1 má rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri teplotách v oblasti 20 °C s použitím vodného roztoku amoniaku, najlepšie pri koncentrácii amoniaku 28 %.

Aminoaldózy všeobecného vzorca XI sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných napríklad v nasledujúcej literatúre:

- a) Methods Carbohydr. Chem. 7, 29 (1976), kde sa opisuje metóda,

pri ktorej sa aldehydová funkčná skupina v zodpovedajúcej aldóze premení na nitroetylénovú skupinu s použitím nitro-metánu v zásaditom prostredí (napríklad v prítomnosti etoxidu sodného) a potom sa získaný produkt podrobí následným reakciám s nasýteným vodným roztokom amoniaku pri teplote medzi 20 °C a 30 °C, s vodným roztokom $\text{Ba}(\text{OH})_2$ pri teplote medzi 20 °C a 30 °C a nakoniec reakcii so zriedenou (10 % až 15 %) kyselinou sírovou pri teplote medzi 20 °C a 30 °C,

- b) "The Amino Sugar", vydal R. W. Jeanloz, Academic Press, New York, 1969, str. 1, alebo "The Carbohydrates", vydal W. Pigman a D. Horton, Academic Press, New York, Diel IB, 1980, str. 664, kde sa opisuje metóda, pri ktorej sa aldehydová funkčná skupina zodpovedajúcej aldózy prevedie na imínovú skupinu z primárneho aromatického amínu (napríklad anilínu), a potom sa produkt nechá postupne zreagovať s kyselinou kyanovodíkovou teplote medzi 0 °C a 20 °C, a potom s vodíkom v prítomnosti paládia v rozpúšťadle, napríklad v éterickom rozpúšťadle (ako napríklad v tetrahydrofuráne) alebo v alifatickom alkohole (ako napríklad v etanole alebo metanole) pri teplote medzi 20 °C a 50 °C.

Stereoizoméry aminoaldózy všeobecného vzorca XI môžu patriť aminoaldózam, obsahujúcim šesť atómov uhlíka; výhodne sa použije D-galaktozamín, prípadne vo forme adičnej soli, ako je napríklad hydrochlorid.

Stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená stereoizoméne formy reťazca $-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$ (II), R^2 znamená stereoizoméne formy reťazca $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_2-\text{CH}_2\text{OH}$ (III), a R^3 znamená atóm vodíka, teda zlúčeniny reprezentované všeobecným vzorcom IX, sa môžu získať

buď z aminoaldózy, alebo zo zmesi dvoch aminoaldóz, všeobecného vzorca XI



kde R^1 má rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I, v kyslom prostredí, výhodne v prostredí kyseliny octovej a výhodne pri teplote medzi 15 °C a 100 °C,

alebo z ketózy, alebo zo zmesi dvoch ketóz, všeobecného vzorca XII



kde R^1 má rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I, reakciou s mravčanom amónnym, výhodne pri teplote medzi 15 °C a 100 °C, výhodne vo vodnom prostredí.

Ketózy všeobecného vzorca XII sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť aplikáciou alebo adaptáciou metód opísaných napríklad v publikáciách:

- a) Adv. Carbohydr. Chem 13, 63 (1958), kde sa opisuje metóda pri ktorej sa zodpovedajúca aldóza podrobí buď reakcii so zásadou ako je napríklad hydroxid vápenatý, hydroxid sodný, pyridín alebo chinolín, alebo s kyselinou ako je kyselina sírová, vo vodnom roztoku alebo bez rozpúšťadla, pri teplote medzi 20 °C a 50 °C,
- b) Tetrahedron Asymmetry 7(8), 2185 (1996), J. Am. Chem. Soc. 118(33), 7653 (1996), J. Org. Chem. 60(13), 4294 (1995), Tetrahedron Lett. 33(36), 5157 (1992), J. Am. Chem. Soc. 113(17), 6678 (1991), Angew. Chem. 100(5), 737 (1988), J. Org. Chem. 57, 5899 (1992), kde sa opisuje napríklad kondenzácia hydroxypyruvaldehydu, alebo 1,3-dihydroxyacetónu, alebo monofosfátu 1,3-dihydroxyacetónu, alebo kyseliny hydroxypyrohroznovej, s 2-hydroxyacetaldehydom, ktorý je substitovaný v polohe 2 a ktorý je prípadne opticky čistý, prípadne v prítomnosti enzýmu, ako je napríklad transketoláza. Táto

reakcia sa obvykle uskutočňuje vo vodnom prostredí pri teplote medzi 20 °C a 50 °C, prípadne v prítomnosti zásady (ako napríklad hydroxidu sodného), chloridu bárnatého, chloridu horečnatého alebo chloridu zinočnatého. Deriváty, obsahujúce 2-hydroxyacetaldehydovú skupinu, sú komerčne dostupné, alebo sa môžu pripraviť z aldóz aplikáciou alebo adaptáciou metód, ktoré opísali P. Collins a R. Ferrier (*Monosacharides, Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, J. Wiley (1995)) a M. Bols (*Carbohydrate Building Blocks*, J. Wiley (1996)).

Preferovaný stereoizomér aminoaldózy všeobecného vzorca XI je D-galaktozamín.

Stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca XII môžu patriť ketózam, obsahujúcim šesť atómov uhlíka; preferované sú D-psi-kóza, D-sorbóza, D-tagatóza, L-psikóza, L-fruktóza, L-sorbóza alebo L-tagatóza.

Reakčné zmesi, získané predtým uvedenými postupmi, sú spracované obvyklými fyzikálnymi metódami (ako napríklad odparením, extrakciou, destiláciou, chromatografiou alebo kryštalizáciou) alebo chemickými postupmi (napríklad tvorbou solí).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu prípadne previesť na adičné soli s anorganickou alebo organickou kyselinou, a to pôsobením takej kyseliny v organickom rozpúšťadle, ako je alkohol, ketón, éter alebo chlorované rozpúšťadlo. Tieto soli sú takisto predmetom predkladaného vynálezu.

Ako príklady farmaceuticky prijateľných solí možno uviesť adičné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, ako je acetát, propionát, sukcinát, benzoát, fumarát, maleát, oxalát, metánsulfonát, izotionát, teofylínacetát, salicylát, metylénbis-(β -oxynaftoát), hydrochlorid, sulfát, nitrát a fosfát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú výhodné farmakologické vlastnosti hypoglykemického typu.

Predložený vynález sa taktiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I na prípravu farmaceutických liečebných prostriedkov na liečbu a prevenciu diabetu a s ním spojených komplikácií.

V humánnej medicíne sú tieto produkty vhodné na prevenciu a liečbu diabetu, najmä diabetu II typu (NID diabetes), diabetu pri obezite, diabetu okolo päťdesiatky, metapletorického diabetu, stareckého diabetu a mierneho diabetu. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť ako doplnok pri liečbe inzulínom pri inzulín-dependentnom diabete, kde umožňujú postupne znižovať dávky inzulínu, pri nestabilnom diabete, inzulín-rezistentnom diabete, a ako doplnok pri liečbe hypoglykemickými sulfamidmi, ak sa s týmito látkami nedosiahne dostatočné zníženie glykémie. Tieto produkty podľa vynálezu sa taktiež môžu použiť pri diabetických komplikáciách, ako je hyperlipémia, poruchy metabolismu lipidov, dislipémia a obezita. Sú taktiež vhodné na prevenciu a liečbu aterosklerózy a s ňou spojených komplikácií (koronopatia, infarkt myokardu, kardiomyopatia, progresia týchto troch komplikácií vedúca k nedostatočnosti ľavej komory, rôzne arteriopatie, arteritídy dolných končatín s krívaním a progresiou k vredom a gangréne, cerebrálna vaskulárna nedostatočnosť a jej komplikácie a sexuálna impotencia cievneho pôvodu), diabetickej retinopatie a všetkých jej prejavov (zvýšenie kapilárnej permeability, kapilárna trombóza a rozšírenie, mikroaneuryzmy, arteriovenózny skrat, rozšírenie žíl, bodkovitá a makulárna hemoragia, exsudáty, makulárne edémy, prejavy proliferatívnej retinopatie: "neovessels", jazvy spôsobené proliferatívnou retinitídou, sklovcové hemoragie, odchlopenie sietnice), diabetickeho zákalu, diabetickej neuropatie v jej rôznych formách (periférna polyneuropatia a jej prejavy ako parestézia, hyperestézia a bolesť, mononeuropatia, rádiokulopatia, autonómna neuropatia, diabetická amyotrofia),

prejavov diabetickej nohy (vredy dolných končatín a chodidiel), diabetickej nefropatie v jej difúznej i nodulárnej forme, ateromatózy (zvýšenie obsahu lipoproteínov HDL, vyvolávajúcich odstraňovanie cholesterolu z aterómnych plátov, zníženie obsahu LDL lipoproteínov, zníženie pomeru LDL/HDL, inhibícia oxidácie LDL, znížená adhézia plátov), hyperlipémie a dyslipémie (hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, normalizácia hladiny mastných kyselín, normalizácia urikémie, normalizácia A a B apoproteínov), zákalov, artériovej hypertenzie a jej dôsledkov.

Liečebné prostriedky podľa predloženého vynálezu sú zložené zo zlúčeniny podľa vynálezu alebo z kombinácie týchto zlúčenín, v čistom stave alebo vo forme kompozície, v ktorej sú zmiešané s akýmkoľvek iným farmaceuticky prijateľným produktom, ktorý môže byť inertný alebo fyziologický aktívny. Liečebné prostriedky podľa predloženého vynálezu sa môžu aplikovať orálne, parenterálne, rektálne alebo topicky.

Tuhé liečebné prostriedky na orálne podanie sa môžu použiť vo forme tabliet, piluliek, prášku (v želatínových kapsulách alebo v oplátkach), alebo granúl. V týchto zmesiach sa aktívna zložka podľa vynálezu zmieša s jedným alebo viacerými inertnými riedidlami, ako je škrob, celulóza, sacharóza, laktóza alebo silika, a to v prúde argónu. Tieto kompozície môžu taktiež obsahovať aj iné látky, ako napríklad jeden alebo viac lubrikantov, ako je stearát horečnatý alebo mastenec, farbivo, povlakovú látku (u dražé) alebo polevu.

Ako tekuté liekové formy na orálne podanie sa môžu použiť farmaceuticky prijateľné roztoky, suspenzie, emulzie, sirupy a tinktúry, obsahujúce inertné riedidlá, ako vodu, etanol, glycerol, rastlinné oleje alebo parafrínový olej. Tieto kompozície môžu obsahovať i látky iné, ako riedidlá, napríklad zmáčacie látky, sladidlá, zhutňovadlá, alebo ochucovacie alebo stabilizujúce látky.

Ako sterilné liekové formy na parenterálne podanie sa môžu výhodne použiť vodné alebo nevodné roztoky, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlo alebo vehikulum sa môže použiť voda, propylénglykol, polyetylénglykol, rastlinné oleje, najmä olivový olej, injikovateľné organické estery ako napríklad etyloléat, alebo iné vhodné organické rozpúšťadlá. Tieto liekové formy môžu taktiež obsahovať pomocné látky, najmä zmáčadlá, izotonizujúce látky, emulgátory, disperzné činidlá a stabilizátory. Sterilizácia sa môže uskutočňovať rôznymi spôsobmi, ako napríklad sterilizačnou filtráciou, pridaním sterilizačných činidiel do liekovej formy, ožiarením alebo zahriatím. Takisto sa môžu pripraviť ako sterilných pevné liekové formy, ktoré sa pred použitím rozpustia v sterilnej vode alebo v akomkoľvek inom injektovateľnom sterilnom médiu.

Liekové formy na rektálnu aplikáciu sú čapíky alebo rektálne kapsule, ktoré obsahujú okrem aktívnej zložky, excipienty, ako je kakaové maslo, semisyntetické glyceridy alebo polyetylén-glykoly.

Liekové formy na topickú aplikáciu môžu byť napríklad krémy, vody, očné kvapky, ústne vody, nosné kvapky alebo aerosóly.

Dávky závisia od požadovaného účinku, trvania liečby a spôsobu aplikácie; pre dospelých sú obvykle v rozsahu od 150 mg do 600 mg za deň pri perorálnom podaní, pričom jednotlivá dávka sa pohybuje od 50 mg do 200 mg aktívnej zložky.

Všeobecne platí, že lekár určí vhodnú dávku podľa veku, hmotnosti a všetkých ostatných faktorov, ktoré sú špecifické pre daného pacienta.

Nasledujúce príklady detailne ilustrujú spôsob prípravy podľa predloženého vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Roztok 1,0 g D-sorbózy a 3,5 g mravčanu amónneho v 4 ml vody sa zahrieva do varu 0,5 hodiny a potom sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Zmes sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 40 °C. Hnedý zvyšok sa postupne vezme do etyléteru a toluénu a odparí sa dosucha. Nový zvyšok sa rozpustí v etanole a odfiltruje sa. Filtrát sa odparí a poskytne hnedý olej. Operácia sa niekoľkokrát opakuje, pokiaľ sa už ne-
tvorí žiadna zrazenina. Takto získaný zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu (0,0063 – 0,200 mm), elúcia zmesi etanol/n-butanol/28% vodný amoniak/voda (v objemovom pome-
re 8/2/2/1). Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, sa spoja a zahustia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 40 °C. Získaná lepkavá tuhá hmota sa dá do dostatočného množstva zmesi etanol/metanol, a ku vzniknutému roztoku sa pridáva etyl-
éter, až sa začne vylučovať zrazenina. Tá sa potom odfiltruje. Získa sa 0,15 g 1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]-
bután-1S,2R,3R,4-tetraolu vo forme béžovej pevnej látky, ktorá sa topí pri 90 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, δ ppm):

2,85 a 2,93 (2 dd, J = 13 a 9 Hz a J = 13 a 4 Hz, 2H, 5α CH₂),
3,25 – 3,55 (mt, 6H, 2γ CH, 2δ CH₂, 5γ CH a 5δ CH₂), 3,76 (mt, 1H,
2β CH), 3,91 (mt, 1H, 5β CH), 4,35 – 4,65 (nerozdelený pík, 6H,
OH na 2β, OH na 2γ, OH na 2δ, OH na 5β, OH na 5γ a OH na 5δ), 4,78
(t, J = 4,5 Hz, 1H, 2α CH), 5,39 (d, J = 4,5 Hz, 1H, OH na 2α),
8,43 (s, 1H, =CH na 6), 8,61 (s, 1H, =CH na 3).

α_D²⁰ + 71,3 ° ± 1,3 (c = 0,5%, MeOH).

Príklad 2

Suspenzia, obsahujúca 1,0 g D-galaktozamínhydrochloridu a

0,73 ml dietylamínu, sa mieša jednu hodinu a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí a zvyšok sa rozpustí v 10 ml 28% vodného roztoku amoniaku, a mieša sa tri týždne pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa potom zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 40 °C a zvyšný žltý olej sa zmieša s metanolom a prefiltruje sa. Odparenie filtrátu poskytne oranžový olej, ktorý sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu (0,04 - 0,063 mm, elúcia zmesi etanol/n-butanol/28% vodný amoniak/voda (v objemovom pomere 8/2/2/1). Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, sa spoja a zahustia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 40 °C. Získaná žltlooranžová lepkavá tuhá hmota sa prekryštalizuje z metanolu a poskytne tak 0,12 g 1-[5-(1R,2R,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3R,4-tetraolu vo forme béžového prášku s teplotou topenia 109 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, δ ppm):

3,35 a 3,50 (mt, 4H, 2δ CH₂O a 5δ CH₂O), 3,70 - 3,85 (mt, 4H, 2β CH, 2γ CH, 5β CH a 5γ CH), 4,24 (d, J = 8 Hz, 2H, OH na 2β, OH na 5β), 4,41 (d, J = 6,5 Hz, 2H, OH na 2γ a OH na 5γ), 4,50 (široký t, J = 6 Hz, 2H, OH na 2δ a OH na 5δ), 4,64 (2 dd, J = 7 a 6 Hz, 2H, 2α CH a 5α CH), 5,48 (d, J = 6 Hz, 2H, OH na 2α a OH na 5α) 8,56 (s, 2H, =CH na 3 a =CH na 6).

Príklad 3

Roztok 1,0 g D-tagatózy a 3,5 g mravčanu amónneho v 4 ml vody sa zahrieva do varu 0,5 hodín a potom sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Zmes sa prefiltruje a zahustí sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 40 °C. Získaný hnedý odparok sa postupne vylúhuje etanolom a etyléterom a odparí sa dosucha. Tento zvyšok sa rozmieša s etyléterom a prefiltruje sa. Hnedá tuhá látka sa rozpustí v etanole a k tomuto roztoku sa pridá hydroxid sodný do pH 12 a roztok sa mieša 40 hodín. Počas tejto doby sa vylúči zrazenina. Reakčná zmes sa prefiltruje a

filtrát sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 40 °C a zvyšná žltá pevná látka sa zmieša so zmesou metanol/etyléter a prefiltruje sa. Filtrát sa odparí, zvyšok sa rozpustí v metanole, upraví sa na pH 2 pridaním etanolového roztoku kyseliny chlorovodíkovej, vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a filtrát sa zahustí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu (0,040 - 0,063 mm, elúcia zmesi etanol/n-butanol/28% vodný amoniak/voda (v objemovom pomere 8/2/1/1). Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, sa spoja a zahustia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 40 °C. Získaná biela tuhá látka sa prekryštalizuje z metanolu. Získa sa 90 mg 1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3R,4-tetraolu vo forme bielej kryštalickej pevnej látky, ktorá sa topí pri 146.

^1H NMR spektrum (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm):

2,86 (dd, $J = 14$ a 9 Hz, 1H, 1H z 5α CH_2), 2,92 (dd, $J = 14$ a 3,5 Hz, 1H, druhý H z 5α CH_2), 3,30 - 3,60 (mt, 5H, 2δ CH_2O , 5δ CH_2O a 5γ CH), 3,70 - 3,85 (mt, 2H, 2γ CH a 2β CH), 3,90 (mt, 1H, 5β CH), 4,22 (d, $J = 7$ Hz, 1H, OH na 2β), 4,38 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H, OH na 2γ), 4,43 (d, $J = 7$ Hz, 1H, OH na 5β), 4,40 - 4,45 (mt, 2H, OH na 2δ a OH na 5δ), 4,55 - 4,70 (mt, 2H, 2α CH a OH na 5γ), 5,44 (d, $J = 6$ Hz, 1H, OH na 2α), 8,43 (s, 1H, $=\text{CH}$ na 6), 8,54 (s, 1H, $=\text{CH}$ na 3).

$\alpha_D^{20} - 14,6^\circ \pm 1,13$ ($c = 0,2\%$, voda).

Príklad 4

Roztok 10,0 g L-sorbózy a 7,0 g mravčanu amónneho v 28 ml vody sa zahrieva do varu 2,5 hodiny a potom sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Zmes sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 50 °C. Získaná hnedá pasta sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu (0,020 - 0,045 mm), elúcia zmesi etanol/n-butanol/vodný amoniak/voda (v

objemovom pomere 8/2/2/1). Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, sa spoja a zahustia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 50 °C. Získaný hnedý olej (9,1 g) sa zmieša so zmesou 100 ml etanolu a 10 ml vody. Zmes sa povarí, pridá sa 0,9 g aktívneho uhlia a prefiltruje sa na papierovom filtri. Filtrát sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 50 °C. Zvyšný hnedý olej (6,2 g) sa zmieša so zmesou 50 ml etanolu a 1,5 ml vody a rekryštalizuje sa. Získané kryštály sa odfiltrujú, vyžmýkajú a potom sa premyjú rovnakou zmesou rozpúšťadiel. Po vysušení do konštantnej váhy sa získa 0,86 g 1-[5-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2S,3S,4-tetraolu vo forme béžovej kryštalickej látky, ktorá sa topí pri 116 °C.

^1H NMR spektrum (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm):

2,87 (limit AB, 2H, 5α CH₂), 3,30 - 3,60 (mt, 6H, 2γ CH, 2δ CH₂O, 5γ CH a 5δ CH₂O), 3,76 (mt, 1H, 2β CH), 3,90 (mt, 1H, 5β CH), 4,77 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, 2α CH), 8,43 (široký s, 1H, =CH na 6), 8,61 (široký s, 1H, =CH na 3).

$\alpha_D^{20} - 62,4^\circ \pm 1,2$ ($c = 0,5$, voda).

Príklad 5

Roztok 5,0 g L-gulózy a 5,2 g mravčanu amónneho v 20 ml vody sa zahrieva do varu 2 hodiny a potom sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Zmes sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 50 °C. Získaná čierna pasta sa rozmieša s metanolom, prefiltruje sa a nerozpustný podiel na filtri sa premyje metanolom. Filtrát sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 50 °C. Získaný hnedý olej (7,5 g) sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu (0,020 - 0,045 mm), elúcia zmesí etanol/n-butanol/vodný amoniak/voda (v objemovom pomere 8/2/2/1). Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, sa spoja a zahustia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 50 °C, zmiešajú sa postupne s etanolom a éterom a potom

sa znova zahustia. Získaný olej (0,6 g) sa zmieša s 5 ml vody a lyofilizuje sa. Získa sa 0,47 g 1-[6-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2S,3S,4-tetraolu vo forme hnedého lyofilizátu.

^1H NMR spektrum (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, pri 383 K, δ ppm):

2,94 a 3,03 (2 dd, $J = 14$ a 9 Hz a $J = 14$ a 4 Hz, každý 1H, 6α CH_2), 3,40 – 3,70 (mt, 6H, 2γ CH, 2δ CH_2O , 6γ CH, 6δ CH_2O), 3,88 (t, $J = 4$ Hz, 1H, 2β CH), 4,01 (mt, 1H, 6β CH), 4,84 (d, $J = 4$ Hz, 1H, 2α CH), 8,42 (s, 1H, =CH na 5), 8,57 (s, 1H, =CH na 3).

$\alpha_D^{20} = 65,9^\circ \pm 1,4$ ($c = 0,5$, voda).

Príklad 6

Roztok 5,0 g L-glukózy a 8,8 g mravčanu amónneho v 14 ml vody sa zahrieva do varu 3 hodiny a potom sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Zmes sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 65°C . Získaný hnedý pastovitý zvyšok sa rozmieša s metanolom, prefiltruje sa a nerozpustný podiel na filteri sa premyje metanolom. Filtrát sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 50°C . Tento postup sa opakuje v etanole a získa sa 6,2 g hnedého oleja. Ten sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu (0,020 – 0,045 mm), elúcia zmesi etanol/n-butanol/vodný amoniak (v objemovom pomere 8/2/1). Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, sa spoja a zahustia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 60°C . Získaný olej (0,5 g) sa rozpustí v 14 ml etanolu, zahorúca sa prefiltruje a potom sa rekryštalizuje. Získané kryštály sa odfiltrujú, premyjú etanolom a vyžmýkajú. Po vysušení do konštantnej váhy pri teplote približne 40°C sa získa 0,35 g 1-[6-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2R,3S,4-tetraolu vo forme béžovej kryštalickej látky, ktorá sa topí pri 114°C . $R_f = 0,3$; tenkovrstvová chromatografia na silikagéli; eluent etanol/n-butanol/vodný amoniak/voda (v obje-

movom pomere 8/2/2/1).

Príklad. 7

Roztok 2,0 g D-psikózy a 3,2 g mravčanu amónneho v 3,4 ml vody sa zahrieva do varu 2 hodiny a potom sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Zmes sa zriedi 25 ml etylacetátu a vrstvy sa nechajú oddeliť. Vodná vrstva sa premyje 25 ml etylacetátu a potom sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 70 °C. Získaný hnedý olejovitý zvyšok sa rozmieša so 100 ml etanolu, prefiltruje sa a nerozpustný podiel na filtri sa premyje etanolom. Filtrát sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 45 °C. Získa sa 1,6 g hnedej pasty. Táto sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu (0,020 - 0,045 mm), elúcia zmesi etanol/voda (v objemovom pomere 199/1), a potom chromatografiou na kolóne silikagélu (0,020 - 0,045 mm), elúcia zmesi etylacetát/kyselina octová/voda (v objemovom pomere 30/12/10), a nakoniec chromatografiou na kolóne silikagélu (0,020 - 0,045 mm) pri tlaku približne $1,5 \times 10^5$ Pa, elúcia zmesi etanol/n-butanol/vodný amoniak (v objemovom pomere 8/2/1). Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, sa spoja a zahustia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 50 °C. Získaná tuhá látka jantárovej farby (0,22 g) sa rozpustí v zmesi 5 ml etanolu a 0,25 ml vody, zahorúca sa prefiltruje a potom sa rekryštalizuje. Získané kryštály sa odfiltrujú, premyjú etanolom a vyžmýkajú sa dosucha. Po vysušení do konštantnej váhy sa získa 65,5 mg 1-[5-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2S,3R,4-tetraolu vo forme okrového kryštalického prášku, ktorý sa topí pri 141 °C.

^1H NMR spektrum (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm):

2,75 a 3,08 (2 dd, $J = 14$ a 10 Hz a $J = 14$ a 2,5 Hz, každý 1H, 5α CH₂), 3,30 - 3,50 (mt, 4H, 2γ CH, 5γ CH, 1H z 2δ CH₂O a 1H z 5δ CH₂O), 3,60 (mt, 2H, druhý H z 2δ CH₂O a druhý H z 5δ CH₂O), 3,79 (mt, 2H, 2β CH a 5β CH), 4,36 a 4,45 (2t, $J = 5,5$ Hz, každý 1H,

OH na 2δ a OH ba 5δ), 4,58, 4,64, 4,71 a 4,78 (4d, $J = 4,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz, $J = 5$ Hz a $J = 5,5$ Hz, 4H, OH), 4,82 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, 2α CH), 5,53 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, OH na 2α), 8,41 (široký s, 1H, =CH na 6), 8,60 (široký s, 1H, =CH na 3).

Príklad 8

Roztok 5,0 g D-galaktózy a 8,8 g mravčanu amónneho v 14 ml vody sa zahrieva do varu 45 minút a potom sa nechá ochladiť na laboratórnu teplotu. Zmes sa zriedi 50 ml etylacetátu a vrstvy sa nechajú oddeliť. Vodná vrstva sa dvakrát premyje 50 ml etylacetátu a potom sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 65 °C. Získaný hnedý mazľavý zvyšok sa rozmieša so 100 ml etanolu a supernatant sa zahustí za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 45 °C (operácia sa ešte raz opakuje). Získaná hnedá pevná látka sa postupne rozpustí v metanole, etanole a potom v dietylétere a odparí sa dosucha za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 45 °C. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu (0,020 – 0,045 mm) pri tlaku približne $1,5 \times 10^5$ Pa, elúcia zmesi etanol/n-butanol/vodný amoniak (v objemovom pomere 8/2/1). Frakcie, obsahujúce žiadaný produkt, sa spoja a zahustia sa za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 40 °C. Získaná žltá tuhá látka (0,26 g) sa rozpustí v zmesi 3 ml etanolu a 0,25 ml vody, zahorúca sa prefiltruje a potom sa rekryštalizuje. Získaná tuhá látka sa odfiltruje a vyžmýka sa dosucha. Po vysušení do konštantnej váhy za zníženého tlaku (2,7 kPa) pri teplote približne 25 °C sa získa 119 mg 1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)-pyrazin-2-yl]bután-1R,2R,3R,4-tetraolu vo forme mazľavej tuhej látky jantárovej farby, ktorá sa topí pri 90 – 130 °C.

^1H NMR spektrum (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ ppm):

2,89 (limit AB, 2H, 6α CH₂), 3,30 – 3,55 (mt, 5H, 2δ CH₂O, 6δ CH₂O a 6γ CH), 3,7 – 3,85 (mt, 2H, 2γ CH a 2β CH), 3,92 (mt, 1H, 6β

CH), 4,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, 2α CH), 8,38 (s, 1H, =CH na 5), 8,45 (s, 1H, =CH na 3).

Hypoglykemická aktivita zlúčenín všeobecného vzorca I sa stanoví sledovaním hypoglykemickej odpovede na orálne podanie glukózy normoglykemickým myšiam s použitím nasledovného postupu:

Albíni švajčiarskych myši s hmotnosťou medzi 22 g a 26 g sa nechajú 2 hodiny bez potravy. Po tomto čase sa odmeria glykémia a okamžite potom sa im orálne podá dávka glukózy (2 g/kg). Po tridsiatich minútach sa znova odmeria glykémia. Myši, ktorých hyperglykemická odpoveď bola väčšia ako 170 mg/dl, sa vyberú na stanovenie hypoglykemickej aktivity zlúčenín podľa vynálezu.

Vybrané myši sa rozdelia do skupín, obsahujúcich aspoň 10 zvierat. Niekoľkým skupinám sa podá skúmaná zlúčenina v dávkach 3 až 50 mg/kg vo vehikule, ako je voda alebo zmes metylcelulóza/tween a voda, a to gastrickou intubáciou raz denne. Pokus trvá 4 dni. Štvrtý deň, po poslednom podaní, je zvieratám aplikovaná glukóza v dávke 2 g/kg a po 20 až 40 minútach sa odmeria glykémia. Percentuálna inhibícia hyperglykemickej odpovede na podanie glukózy sa vypočíta s ohľadom na odpoveď nameranú v skupine, ktorej bolo podané iba vehikulum.

V tomto teste zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazujú inhibíciu glykémie, ktorá sa rovná alebo je väčšia ako 10 %.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu majú nízku toxicitu. Ich LD_{50} pre myši je vyššie ako 2000 mg/kg pri orálnom podaní.

Nasledujúce príklady ilustrujú prípravu liekových foriem podľa predkladaného vynálezu:

Príklad A

Obvyklou technikou sa pripraví tuhé želatínové kapsule,

obsahujúce 50 mg aktívnej zložky, a ktoré majú nasledujúce zloženie:

Aktívna zložka	50 mg
Celulóza	18 mg
Laktóza	55 mg
Koloidná silika	1 mg
Sodná soľ karboxymetylovaného škrobu	10 mg
Mastenec	10 mg
Stearát horečnatý	1 mg

Príklad B

Obvyklou technikou sa pripravujú tablety, obsahujúce 50 mg aktívnej zložky, a ktoré majú nasledujúce zloženie:

Aktívna zložka	50 mg
Laktóza	104 mg
Celulóza	40 mg
Polyvidón	10 mg
Sodná soľ karboxymetylovaného škrobu	22 mg
Mastenec	10 mg
Stearát horečnatý	2 mg
Koloidná silika	2 mg
Zmes hydroxymetylcelulózy, glycerolu, oxidu titaničitého (72/3,5/24,5), potrebná pre 1 hotovú potiahnutú tabletu s hmotnosťou	245 mg.

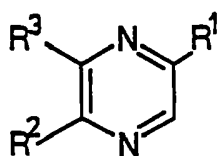
Príklad C

Pripraví sa injekčný roztok, obsahujúci 50 mg aktívnej zložky, a ktorý má nasledujúce zloženie:

Aktívna zložka	50	mg
Kyselina benzoová	80	mg
Benzylalkohol	0,06	ml
Benzoan sodný	80	mg
Etanol 95 %ný	0,4	ml
Hydroxid sodný	24	mg
Propylénglykol	1,6	ml
Voda	ad 4	ml

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Liečivá, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú ako aktívnu zložku aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I



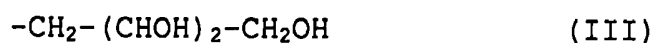
(I)

v ktorom

R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca



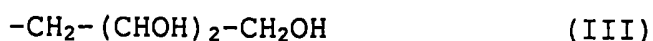
a buď R^2 znamená atóm vodíka a R^3 znamená stereoizomérne formy reťazca



alebo R^2 znamená stereoizomérne formy reťazcov

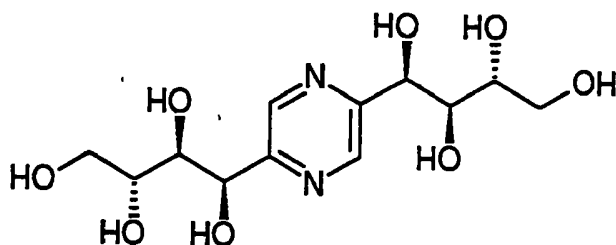


alebo



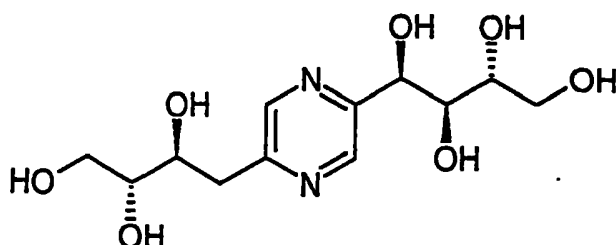
a R^3 znamená atóm vodíka,

s výnimkou fruktozazínu vzorca IV



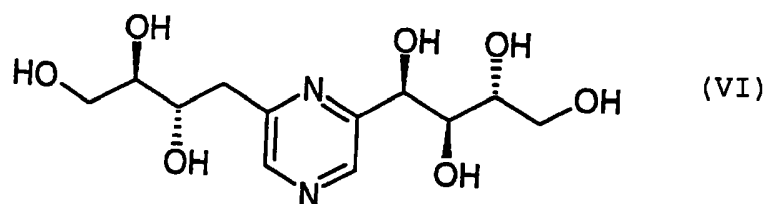
(IV),

deoxyfruktozazínu vzorca V



(V),

a zlúčeniny vzorca VI



alebo soľ takejto zlúčeniny s organickou alebo anorganickou kyselinou.

2. Liečivá podľa nároku 1, kde zlúčenina všeobecného vzorca I je zvolená z nasledujúcich zlúčenín:

1-[5-(1*R*,2*R*,3*R*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*R*,3*R*,4-tetraol,

1-[5-(1*R*,2*R*,3*S*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*R*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(1*R*,2*S*,3*S*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*S*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*R*,3*R*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*R*,3*R*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*R*,3*S*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*R*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*S*,3*R*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*S*,3*R*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*S*,3*S*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*S*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(2*R*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*R*,3*R*,4-tetraol,

1-[5-(2*R*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*R*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(2*S*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*S*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(2*R*, 3*R*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*, 2*R*, 3*R*, 4-tetraol,

1-[5-(2*R*, 3*S*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*, 2*R*, 3*S*, 4-tetraol,

1-[5-(2*S*, 3*R*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*, 2*S*, 3*R*, 4-tetraol,

1-[5-(2*S*, 3*S*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*, 2*S*, 3*S*, 4-tetraol,

1-[6-(2*R*, 3*R*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*, 2*R*, 3*R*, 4-tetraol,

1-[6-(2*R*, 3*S*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*, 2*R*, 3*S*, 4-tetraol,

1-[6-(2*R*, 3*R*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*, 2*R*, 3*R*, 4-tetraol,

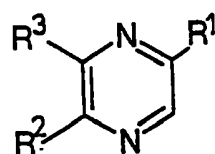
1-[6-(2*R*, 3*S*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*, 2*R*, 3*S*, 4-tetraol,

1-[6-(2*S*, 3*R*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*, 2*S*, 3*R*, 4-tetraol,

1-[6-(2*S*, 3*S*, 4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*, 2*S*, 3*S*, 4-tetraol,

alebo soľ takejto zlúčeniny s anorganickou alebo organickou kyselinou.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



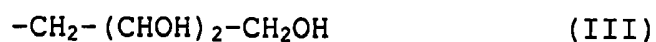
(I)

kde

R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca



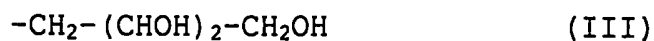
a buď R^2 znamená atóm vodíka a R^3 znamená stereoizomérne formy reťazca



alebo R^2 znamená stereoizomérne formy reťazcov



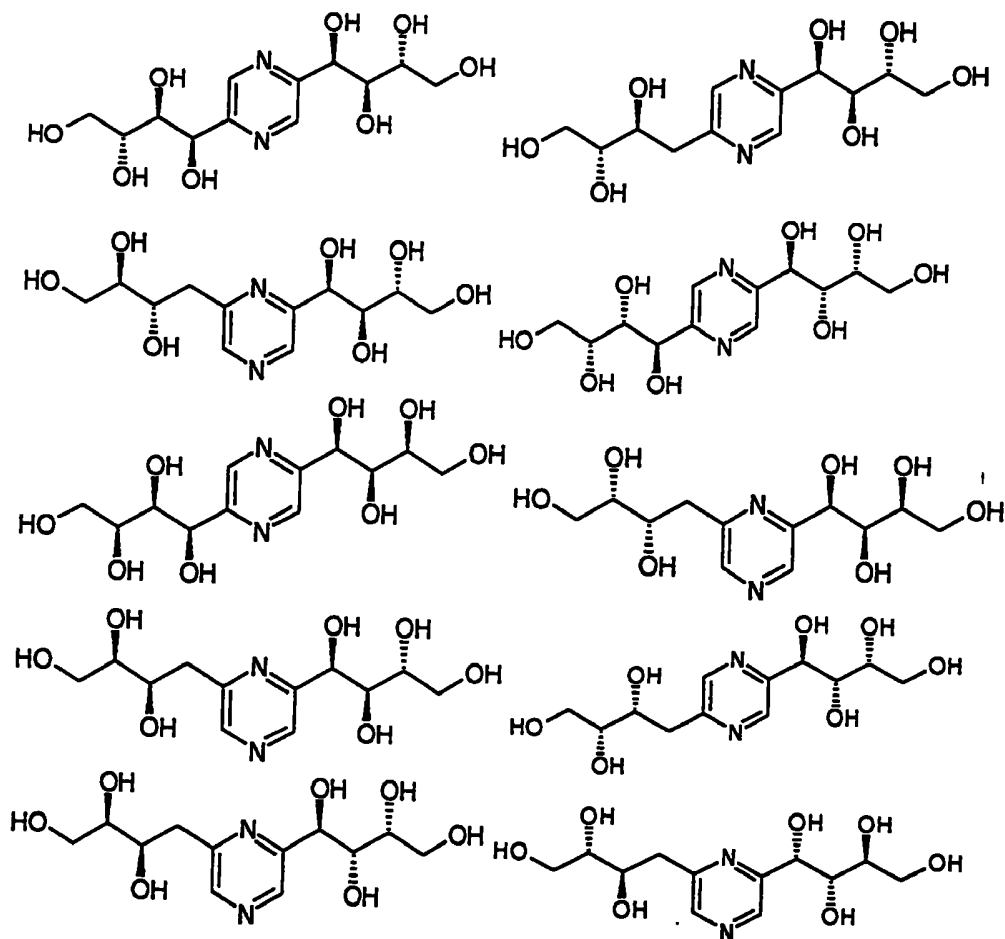
alebo

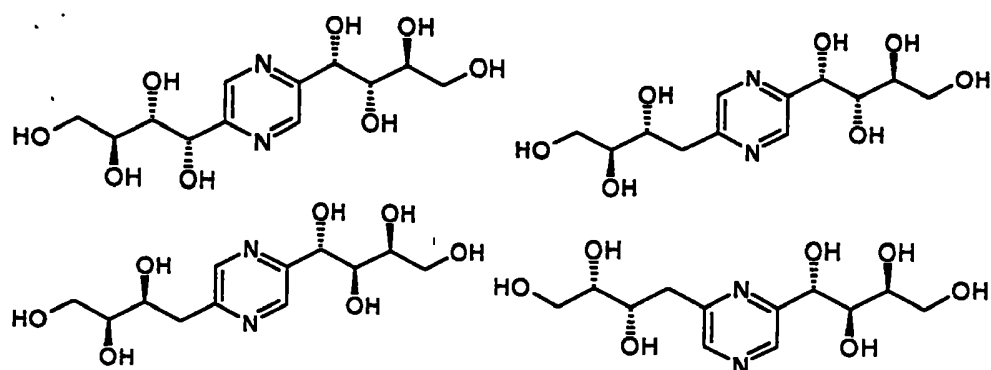


a R^3 znamená atóm vodíka,

alebo ich soli s anorganickou alebo organickou kyselinou,

s výnimkou zlúčenín vzorca:





4. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3, ktorými sú:

1-[5-(1*R*,2*R*,3*S*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1*R*,2*R*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*R*,3*R*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1*S*,2*R*,3*R*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*S*,3*R*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1*S*,2*S*,3*R*,4-tetraol,

1-[5-(1*S*,2*S*,3*S*,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-
-1*S*,2*S*,3*S*,4-tetraol,

1-[5-(2*R*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*R*,3*S*,4-
-tetraol,

1-[5-(2*S*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*S*,3*S*,4-
-tetraol,

1-[5-(2*R*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*R*,3*R*,4-
-tetraol,

1-[5-(2*S*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*S*,3*R*,4-
-tetraol,

1-[6-(2*R*,3*S*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*R*,2*R*,3*S*,4-
-tetraol,

1-[6-(2*R*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*R*,3*R*,4-
-tetraol,

1-[6-(2*S*,3*R*,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1*S*,2*S*,3*R*,4-

-tetraol,

alebo soľ takejto zlúčeniny s anorganickou alebo organickou kyselinou.

5. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 3, ktorými sú:

1-[5-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1R,2S,3S,4-tetraol,

1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2R,3R,4-tetraol,

1-[5-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]bután-1S,2S,3R,4-tetraol,

a ich soli s anorganickou alebo organickou kyselinou.

6. Spôsob prípravy zlúčenín vzorca I podľa nároku 3, kde R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), R^2 znamená atóm vodíka a R^3 znamená stereoizomérne formy reťazca $-CH_2-(CHOH)_2-CH_2OH$ (III), v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že mravčan amónny sa nechá reagovať s aldózou, alebo so zmesou dvoch aldóz, pravotočivej alebo ľavotočivej série, všeobecného vzorca



kde substituent R^1 má rovnaký význam ako v nároku 3, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ.

7. Spôsob prípravy podľa nároku 6, kde derivát vzorca X je D-gulóza, D-galaktóza, D-alóza, D-altróza, D-idóza, D-talóza, L-glukóza, L-manóza, L-galaktóza, L-alóza, L-altróza, L-idóza, L-talóza alebo L-gulóza.

8. Spôsob prípravy zlúčenín vzorca I podľa nároku 3, kde R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), R^2

znamená stereoizomérne formy reťazca $-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$ (II), a R^3 znamená atóm vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa aminoaldóza, alebo zmes dvoch aminoaldóz, všeobecného vzorca $\text{CHO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^1$ (XI), kde R^1 má rovnaký význam ako v nároku 3, vystaví pôsobeniu alkalického prostredia, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

9. Spôsob prípravy podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že použitá aminoaldóza vzorca XI je D-galaktozamín.

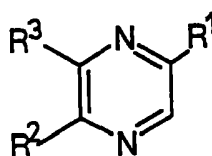
10. Spôsob prípravy zlúčenín vzorca I podľa nároku 3, kde R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca $-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$ (II), R^2 znamená stereoizomérne formy reťazcov $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_2-\text{CH}_2\text{OH}$ (III), a R^3 znamená atóm vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa aminoaldóza, alebo zmes dvoch aminoaldóz, všeobecného vzorca $\text{CHO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^1$ (XI), kde R^1 má rovnaký význam ako v nároku 3, vystaví pôsobeniu kyslého prostredia, produkt sa izoluje a prípadne sa prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

11. Spôsob prípravy podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že derivát vzorca XI je D-galaktozamín.

12. Spôsob prípravy zlúčenín vzorca I podľa nároku 3, kde R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca $-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$ (II), R^2 znamená stereoizomérne formy reťazca $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_2-\text{CH}_2\text{OH}$ (III), a R^3 znamená atóm vodíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa ketóza, alebo zmes dvoch ketóz, všeobecného vzorca $\text{HOCH}_2\text{CO}-\text{R}^1$ (XII), kde R^1 má rovnaký význam ako v nároku 3, nechá reagovať s mravčanom amónnym, produkt sa izoluje a prípadne prevedie na soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou.

13. Spôsob prípravy podľa nároku 12, v ktorom derivát vzorca XII je D-psikóza, D-sorbóza, D-tagatóza, L-psikóza, L-fruktóza, L-sorbóza alebo L-tagatóza.

14. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I



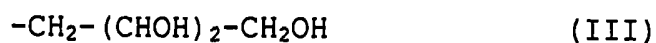
(I)

v ktorom

R^1 znamená stereoizomérne formy reťazca



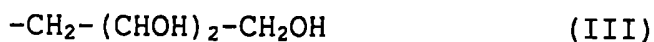
a buď R^2 znamená atóm vodíka a R^3 znamená stereoizomérne formy reťazca



alebo R^2 znamená stereoizomérne formy reťazcov



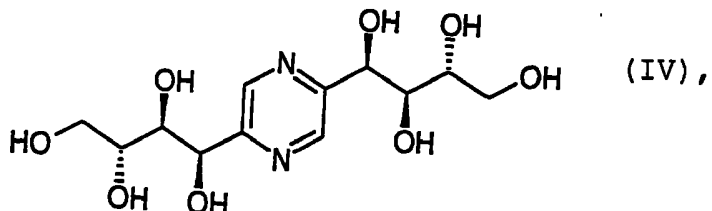
alebo



a R^3 znamená atóm vodíka,

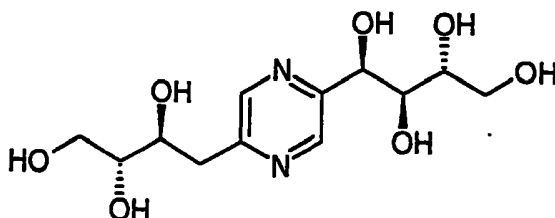
alebo ich soli s anorganickou alebo organickou kyselinou,

s výnimkou fruktozazínu vzorca IV



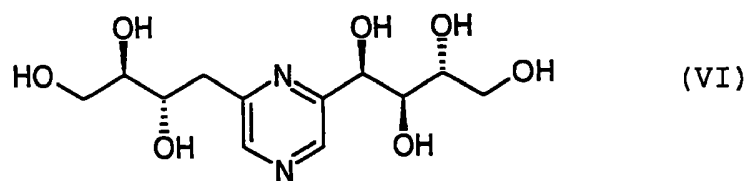
(IV),

deoxyfruktozazínu vzorca V



(V),

a zlúčeniny vzorca VI



na prípravu farmaceutických liečebných prostriedkov na liečbu alebo prevenciu diabetu a komplikácií s ním spojených.