

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

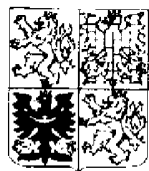
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2922-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05. 02. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.03.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/409780**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/01639**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/30328**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 59/305
C 07 C 59/353
C 07 C 59/315
C 07 C 47/198
C 07 D 257/04
A 61 K 31/19

(71) Přihlašovatel:

WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris
Plains, NJ, US;

(72) Původce:

Bisgaier Charles Larry, Ann Arbor, MI, US;
Creger Paul Leroy, Ann Arbor, MI, US;
Saltiel Alan Robert, Ann Arbor, MI, US;
Tafari Sherrrie Rae, Dexter, MI, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Dialkylethery obsahující koncové karbo-
y skupiny nebo tetrazolové skupiny

(57) Anotace:

Dialkylethery mající koncové karboxyskupiny
nebo tetrazolové skupiny, snižují Lp/a/,
triflyceridy a zvyšují hladinu HDL-cholesterolu
tak, že jsou použitelné při léčení vasku-
lárních onemocnění a neinzulinově
depenentního diabetes mellitus.

CZ 2922-97 A3

Vážnými rizikovými faktory, které jsou spojovány se zvýšeným rizikem vzniku vaskulárních onemocnění, jsou, mimo



jiné, dyslipidemie vysokých hladin nízkohustotního lipoproteinů (LDL) a nízkých hladin vysokohustotních lipoproteinů (HDL). Poměr HDL-cholesterolu ku LDL-cholesterolu je často používán k posouzení možného rizika vzniku vaskulárního onemocnění. Vzhledem k tomu, že je žádoucí vysoký poměr HDL/LDL, jsou sloučeniny, které tento poměr zvyšují buď snížením LDL nebo zvýšením HDL případně obojím způsobem vysoce žádané a přínosné. Nedávné studie ukázaly škodlivost vysokých hladin modifikované formy LDL, označované jako lipoprotein(a), „Lp(a)“.

Zdá se, že Lp(a) je nežádoucí, protože zvýšené hladiny Lp(a) jsou spojovány s vývojem aterosklerózy, koronárního srdečního onemocnění, infarktu myokardu, mrtvice, cerebrálního infarktu a restenózy po provedení balónového angioplastiky. Ve skutečnosti se zdá, že Lp(a) je vynikajícím faktorem pro předpověď vzniku mrtvice. Vysoké koncentrace cholesterolu ve formě Lp(a) jsou tedy jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů pro vznik srdečních onemocnění s následkem smrti.

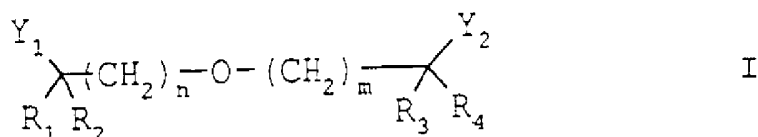
Nyní se zjistilo, že určité ethery jsou účinné při snižování koncentrací Lp(a) v plazmě. Vynález tedy poskytuje způsob snižování úrovně Lp(a) v plazmě, který zahrnuje podání dialkanového etheru nebo jeho esteru. Tyto typy sloučenin nebyly doposud používány pro léčení vaskulárního onemocnění. Patent US 3,320,079 například popisuje 3,3'-oxybis(2,2-dimethylpropionovou kyselinu) jako plastifikační činidlo. Patent US 3,930,024 zase popisuje řadu alkandiolů jako činidel pro snížení triglyceridů v séru. Patent US 3,674,836 popisuje fenoxýalkanové kyseliny jako činidla pro redukci triglyceridů. Patent US 4,711,896 popisuje určité α,ω -

dikarboxylové kyseliny jako činidla pro snižování koncentrace lipidů.

Cílem vynálezu je tedy poskytnout řadu dialkyletherů substituovaných karboxyskupinou, které jsou účinné při snižování koncentrace Lp(a) v plazmě. Dalším cílem vynálezu je poskytnout farmaceutické formulace obsahující tyto sloučeniny a způsob léčení vaskulárních onemocnění za použití těchto sloučenin.

Podstata vynálezu

Jak již bylo uvedeno, vynález poskytuje nové chemické entity, charakterizované jako dialkylethery substituované karboxyskupinou nebo tetrazolovou skupinou a jejich sole a estery. Vynález poskytuje zejména sloučenin definované obecným vzorcem I



ve kterém

n a m nezávisle znamenají celé číslo od 2 do 9;

R₁, R₂, R₃ a R₄ nezávisle znamenají alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku; a R₁ a R₂ společně s uhlíkem, na který jsou navázány, a R₃ a R₄ společně s uhlíkem, na který jsou

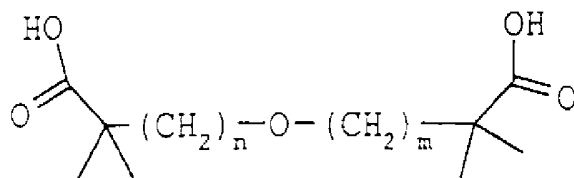
navázány, mohou tvořit karbocyklický kruh mající 3 až 6 atomy uhlíku;

Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají karboxylovou skupinu, aldehydovou skupinu, tetrazolovou skupinu a $COOR_5$, ve které R_5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylová skupina, alkenylová skupina a alkinylová skupina mohou být substituovány jednou nebo dvěma skupinami, zvolenými z halogenoskupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a fenylové skupiny.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu mají výše uvedený obecný vzorec, ve kterém n a m znamenají stejné celé číslo a R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamenají alkylovou skupinu.

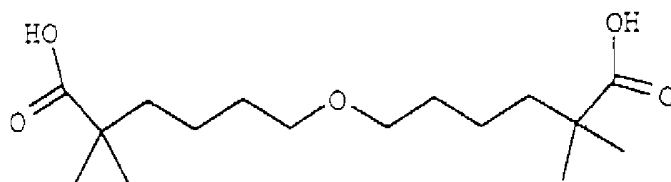
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny, ve kterých Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají karboxylovou skupinu nebo $COOR_5$, ve které R_5 znamená alkylovou skupinu.

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce



ve kterém n a m nezávisle znamenají celé číslo od 2 do 5, v ideálním případě 4 nebo 5.

Zvláště výhodnou sloučeninou je sloučenina obecného vzorce

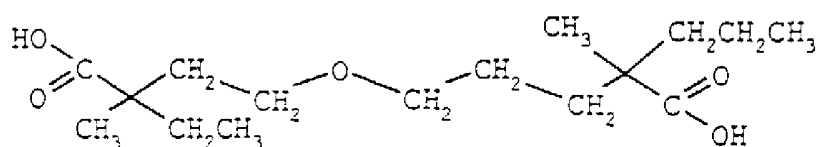


Vynález rovněž poskytuje farmaceuticky přijatelné soli kyselin podle vynálezu.

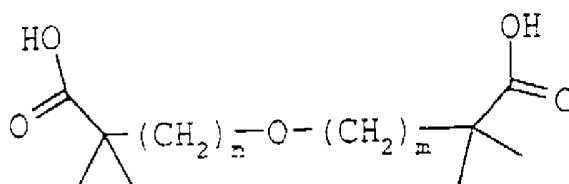
Další provedení vynálezu představují farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce I společně s farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo mast'ovým základem.

Vynález rovněž poskytuje způsoby léčení vaskulárních onemocnění, například koronární srdeční onemocnění, mrtvice, restenóza a periferní vaskulární onemocnění. Vynález poskytuje způsob snížení Lp(a), plazmových triglyceridů, vysokohustotního lipoproteinového (VLDL) cholesterolu, nízkohustotního lipoproteinového (LDL) cholesterolu a apolipoproteinu B. Vynález dále poskytuje způsob zvýšení plazmového vysokohustotního lipoproteinového (HDL) cholesterolu, apolipoproteinu A-I a apolipoproteinu E. Vynález rovněž poskytuje způsob léčení a prevence neinzulínově-dependentního diabetes mellitus, jehož podstata spočívá ve zvýšení inzulínové senzitivity v podáním sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny podle vynálezu budou označeny jako alkanové kyseliny a estery. Například sloučenina obecného vzorce



bude nazvána jako kyselina pentanová, konkrétněji jako kyselina 2-methyl-2-n-propyl-5-(3-methyl-3-hydroxykarbonyl)-pentoxypentenová. Jak již bylo uvedeno výše, výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny, ve kterých n a m v obecném vzorci I znamenají stejné celé číslo a R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamenají stejné alkylové skupiny. Pokud jak Y_1 tak Y_2 znamená karboxylovou skupinu, potom budou tyto sloučeniny označeny jako oxybisalkanové kyseliny. Výhodnou sloučeninu obecného vzorce



ve které n a m znamenají 4, lze například nazvat jako 6,6'-oxybis(2,2-dimethylhexanovou kyselinu).

V obecném vzorci I, jsou R_1 , R_2 , R_3 a R_4 definovány tak, mohou znamenat „alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku“. Tento výraz zahrnuje methylovou skupinu, ethylovou skupinu, isopropylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu, n-hexylovou skupinu a 2-methylpentylovou skupinu. Tato alkylová skupina může být substituována halogenoskupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a fenylovou skupinou. Výraz „halogenoskupina“, jak je zde použit, zahrnuje chloroskupinu, bromoskupinu a jodoskupinu. Výraz „alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku“, jak je zde

použit, znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, navázanou přes atom kyslíku, například ethoxyskupinu, isopropoxyskupinu, n-hexyloxyskupinu a pod.. Typickými substituovanými alkylovými skupinami jsou chlormethylová skupina, 3-hydroxyhexylová skupina, 4-fenylbutylová skupina, 2-jodopentylová skupina, isopropoxymethylová skupina a pod..

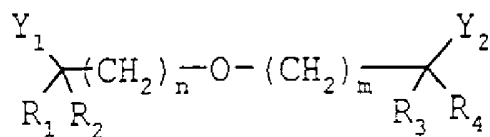
R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mohou rovněž znamenat alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a substituovanou alkenylovou skupinu a alkynylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a substituovanou alkynylovou skupinu. Typickými skupinami jsou například vinylová skupina, 2-propenylová skupina, 3-chloro-4-hexenylová skupina, 2-fenyl-3-pentenylová skupina, ethinylová skupina, 2-methoxyethinylová skupina, 2-bromoethinylová skupina, 6-fenyl-3-hexinylová skupina a pod..

R_1 a R_2 mohou v kombinaci s atomem uhlíku, na kterém jsou navázány, tvořit karbocyklický kruh, například cyklopropylový kruh, cyklobutylový kruh, cyklohexylový kruh a cyklopentylový kruh. Podobně R_3 a R_4 mohou společně s atomem uhlíku, na kterém jsou navázány, tvořit karbocyklický kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, například cyklopropylový, cyklohexylový a pod..

Y_1 a Y_2 mohou v obecném vzorci 1 nezávisle znamenat $COOR_5$ skupinu, ve které R_5 znamená alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkynylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu nebo substituovanou alkynylovou skupinu. Tyto skupiny jsou ilustrovány výše v souvislosti s R_1 , R_2 , R_3 a R_4 .

Sloučeniny podle vynálezu, které mají alespoň jednu karboxylovou kyselinovou skupinu (tj. Y_1 nebo Y_2 znamená COOH), snadno tvoří farmaceuticky přijatelné soli uvedeném do reakce s organickou nebo anorganickou bází. Typickými bázemi, běžně používanými pro tyto účely, jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, triethylamin, pyridin, amoniak a pod..

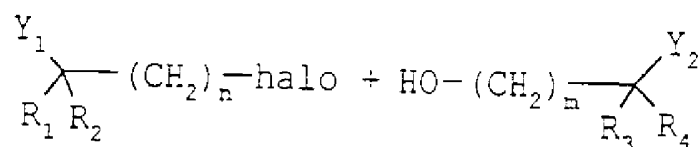
Typickými sloučeninami podle vynálezu jsou níže jmenované sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

n	m	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y ₁	Y ₂
2	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COOH	COOH
3	3	CH ₃	CH ₃	Et	Et	COOCH ₃	COOH
2	4	Et	i-Pr	Et	Et	COOH	COOCH ₃
3	4	3-chloropropyl	CH ₃	CH ₃	2-hydroxyethyl	COOH	CHO
4	4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COOH	COOH
4	4	Et	Et	Et	Et	COO ⁻ Na ⁺	COO ⁻ Na ⁺
4	4	Et	CH ₃	n-Bu	n-Bu	COOH	COOCH ₃
4	4	HOCH ₂	HOCH ₂	HOCH ₂	HOCH ₂	COOEt	COOEt
4	4	nPr	nPr	nPr	nPr	tetrazolyl	CHO
4	4					COOH	COOH
4	4			CH ₃	CH ₃	CHO	CHO
4	4	phenylmethyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CHO	CHO
4	5	CH ₃	CH ₃	Et	Et	COOH	CHO
4	5	Et	iPr	iPr	Et	COOH	COOH
2	5	n-hexyl	n-hexyl	n-hexyl	n-hexyl	COOH	COOH
2	6	iBu	iBu	nPr	nPr	COO ⁻ K ⁺	COO ⁻ K ⁺
3	6	CH ₃	CH ₃	Et	Et	COOH	COOH
3	7	HOCH ₂	ClCH ₂	BrCH ₂	ICH ₂	COOH	COOH
4	7	n-pentyl	n-pentyl	CH ₃ OCH ₂ -	CH ₃ OCH ₂ -	COO ⁻ Et ₃ N ⁺	COOH
4	8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CHO	COOH
4	9	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COOH-hexyl	COOEt
5	8	Et	Et	Et	Et	tetrazolyl	tetrazolyl
9	9	Et	Et	ClCH ₂	phenylmethyl	COOH	COOH

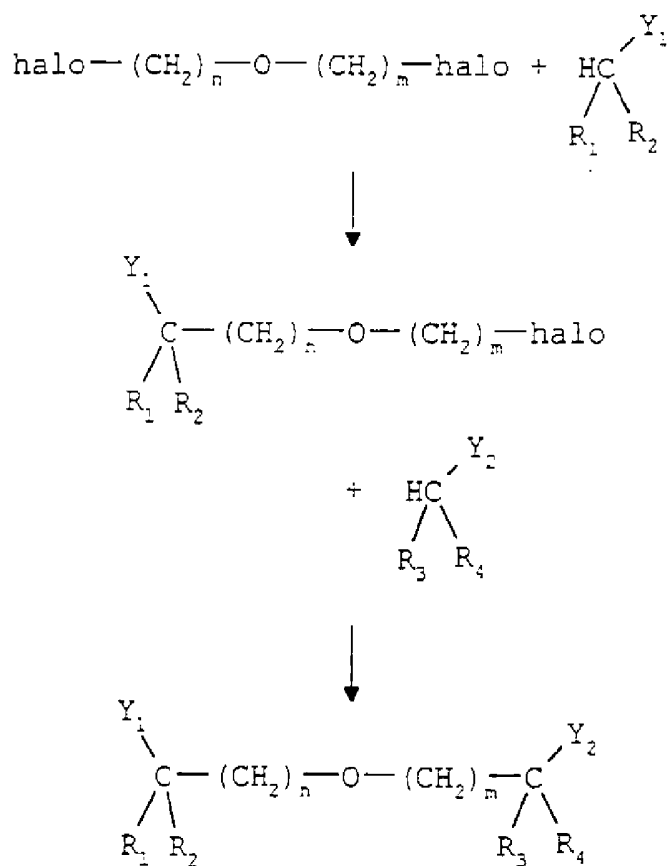
Sloučeniny podle vynálezu se připravují za použití metodologie, která je oblastí organické chemie známá. U typických syntéz se alkylhalogenid, substituovaný karboxyskupinou, uvede do reakce s alkoholem, substituovaným karboxyskupinou, v přítomnosti báze, což povede ke kondenzaci a vzniku sloučeniny podle vynálezu. Pro syntézu se zpravidla se používají karboxyestery, které poskytnou sloučeniny podle vynálezu, ve kterých jak Y_1 tak Y_2 znamenají $COOR_5$. Prosté zmýdelnění převede v případě potřeby jednu nebo obě esterové skupiny na volnou kyselinu. Níže uvedené reakční schéma ilustruje výše zmíněnou kondenzační reakci:



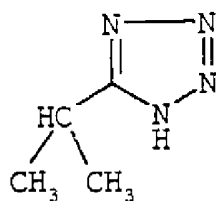
Výraz „-halo“ označuje například bromoskupinu, chloroskupinu, jodoskupinu a Y_1 a Y_2 znamenají výhodně $COOR_5$, nicméně reakce bude probíhat stejně dobře, pokud budou Y_1 a Y_2 nezávisle znamenat tetrazolylovou skupinu nebo CHO. Popsaná reakce se zpravidla provádí tak, že se nejprve uvede do reakce alkanol a přibližně ekvimolární množství báze, například hydridu sodného, nebo kovového sodíku, zpravidla v inaktivním organickém rozpouštědle, například benzenu, toluenu, xylenu, tetrahydrofuranu a pod.. Tímto způsobem se připraví oxidová forma alkanolu, která se následně nechá snadno zreagovat s ekvimolárním množstvím alkylhalogenidem za vzniku sloučeniny podle vynálezu. Reakce je zpravidla v podstatě ukončena během přibližně 2 až 10 hodin, pokud se provádí za zvýšené

teploty, tj. teploty přibližně 50°C až 120°C. Sloučenina podle vynálezu se snadno izoluje prostým odstraněním reakčního rozpouštědla, například odpařením. Získaný produkt se může, pokud je to potřeba, dále čistit běžnými metodami, například krystalizací z rozpouštědel, jakými jsou například ethylacetát, benzen, hexan apod., nebo chromatograficky, například přes silikagel.

Alternativní metodou pro přípravu sloučenin podle vynálezu je uvedení dialkyletheru, substituovaného halogenoskupinou, do reakce s α,α -disubstituovanou kyselinou octovou nebo esterem, ethanalem nebo methyltetrazolem. Tuto reakci ilustruje následující reakční schéma:



Výše popsáný způsob se výhodně používá pro přípravu sloučenin podle vynálezu, ve kterých jsou R_1 a R_2 stejné jako R_3 resp. R_4 a ve kterých jsou Y_1 a Y_2 stejné. V takovém případě se dialkylether, substituovaný halogenoskupinou, uvede do reakce se 2 ekvivalenty, nebo větším množstvím, derivátu kyseliny octové nebo tetrazolem, například sloučeninou



Reakce se zpravidla provádí v rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, a v přítomnosti báze, například hydridu sodného, kovového sodíku, butyllithia. reakce je zpravidla ukončena přibližně během 2 až 10 hodin, pokud se provádí při teplotě 0°C až 50°C . Produkt, tj. sloučenina podle vynálezu, se snadno izoluje odstraněním reakčního rozpouštědla, přičemž jeho další čištění lze v případě potřeby provádět běžnými metodami včetně chromatografie a krystalizace.

Kolikrát může být pro eliminování nežádoucích vedlejších reakcí žádoucí chránit některé reakční skupiny s odtržitelnými organickými radikály. Hydroxyskupiny a volné karboxyskupiny lze například derivatizovat radikály, které eliminují jejich schopnost zasáhnout do chemických reakcí, které probíhají, přičemž tento radikál snadno odstranit, pokud je žádoucí regenerovat volnou hydroxyskupinu nebo karboxyskupinu. Typické ochranné skupiny pro karboxyskupinu a hydroxyskupinu a způsoby jejich navázání a následného odtržení jsou plně popsány Greenem a Wirtsem v „Protective

Groups in Organic Synthesis", 2. ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991. Hydroxyskupiny se na příklad snadno chrání převedením na o-benzylovou skupinu, kterou lze v případě potřeby snadno štěpit hydrogenolýzou. karboxyskupiny se zpravidla převádějí na estery, například para-nitrobenzylestery nebo 2,2,2-trichloroethylestery. Tyto esterové skupiny jsou v případě potřeby snadno hydrolyzovatelné za vzniku volné karboxylové skupiny.

Jak bylo zmíněno výše, karboxylové kyseliny podle vynálezu snadno tvoří soli uvedením do reakce s anorganickou nebo organickou bází. Výhodnými solemi jsou anorganické soli připravené reakcí s bázemi, jakými jsou na příklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý a pod.. Typickými organickými bázemi jsou například triethylamin, pyridin, methylamin a pod..

Následující podrobné příklady provedení vynálezu si dávají za cíl dále ilustrovat syntézu sloučenin podle vynálezu. Je třeba uvést, že tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezuPříklad 16,6'-Oxybis(2,2-dimethylhexanová kyselina)

Do míchaného roztoku hydridu sodného (28 g 60% dispergovaného v minerálním oleji, 700 mmolů) v 600 ml suchého tetrahydrofuranu, obsahujícího 61 g (600 mmolů) diisopropylaminu, se přidalo 52,9 g (600 mmolů) kyseliny isobutyrové. Reakční směs se míchala 30 minut při 24°C a následně ochladila na 0°C v ledovo-acetonové lázni. Do studeného roztoku se přidalo 286 ml 2,1M roztoku *n*-butyllithia (600 mmolů) a směs se míchala při 0°C 1 hodinu. Do studené míchané reakční směsi se po kapkách v průběhu 15 minut přidalo 59,7 g (297 mmolů) 4,4'-dichlorobutyletheru. Směs se ohřála na 24°C a míchala dalších 48 hodin. Reakční směs se dále naředila přidáním 600 ml vody. Vodná vrstva se separovala, promyla 200 ml diethyletheru a následně okyselila na pH 5,0 (Kongo červeně) přidáním přibližně 150 ml 6N kyseliny chlorovodíkové. Vodný kyselinový roztok se třikrát extrahoval 300 ml podíly diethyletheru. Etherové extrakty se sloučily, promyly solankou, sušily nad MgSO₄ a po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku poskytly produkt ve formě oleje. Získaný olej se destiloval při 160°C a tlaku přibližně 400 Pa a poskytl 66,7 g 6,6'-oxybis(2,2-dimethylhexanové kyseliny), t.t. 49 až 51°C.

Elementární analýza (pro C₁₆H₃₀O₅)

	C	H
vypočteno:	63,47	9,88
nalezeno:	63,75	10,00.



Příklady 2 až 9

Způsobem, obecně popsaným v příkladu 1 se připravily následující sloučeniny:

7,7'-oxybis(2,2-dimethylheptanová kyselina),
 5,5'-oxybis(2,2-dimethylpentanová kyselina),
 4,4'-oxybis(2,2-dimethylbutanová kyselina),
 8,8'-oxybis(2,2-dimethyloktanová kyselina),
 ethyl 2,2-dimethyl-5-(4-methyl-4-ethoxykarbonylpentyl-
 oxy)pentanoát,
 ethyl 2,2-dimethyl-6-(5-methyl-5-ethoxykarbonylhexyl-
 oxy)hexanoát,
 methyl 2,2-dimethyl-8-(7-methyl-7-methoxykarbonyl-
 oktyloxy)oktanoát a
 kyselina 7-(4-methyl-4-hydroxykarbonylpentyloxy)-2,2-
 dimethylheptanová.

Jak již bylo zmíněno výše, dialkylethery podle vynálezu jsou použitelné při léčení a prevenci vaskulárních onemocnění, například koronární srdeční onemocnění, mrtvice, restenóza a periferní vaskulární onemocnění díky jejich schopnosti snižovat koncentrace lipoproteinu bohatého na triglycerid, například nízkohustotního lipoproteinového (LDL) cholesterolu v plazmě a zvyšovat koncentrace plazmového vysokohustotního lipoproteinového (HDL) cholesterolu. Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné zejména při snižování Lp(a) a stejně tak při zvyšování HDL-cholesterolu.

Schopnost dialkyletherových derivátů obecného vzorce I snižovat hladinu Lp(a) a zvyšovat hladinu HDL-cholesterolu, se stanovila v in vivo studiích, běžně používaných

odborníky v daném oboru. Studie na krysách se prováděli podle následujícího protokolu.

Z laboratoří Charles River Laboratories se získaly samečci Sprague-Dawleyovy krysy (100 až 200 g), které se umístily po 3 až čtyřech zvířatech do klecí a dle chuti krmily krysím žrádlem Purina a vodou. V klecích se udržovala pokojová teplota a světelný režim, při kterém se po dvanácti hodinách střídalo světlo a tma, přičemž cyklus zahajovalo světlo v 6 hodin ráno. Krysám se denně mezi 6 a 9 hodinou ranní podávaly prostřednictvím žaludeční sondy testované sloučeniny, rozpuštěné nebo suspendované v 0,2% činidle Tween-20 a 1,5% karboxymethylcelulózovém (ve vodě) vehikulu nebo pouze ve vehikulu. jako referenční činidlo pro všechny studie se použily vehikulum v objemu, reprezentujícím 0,25% tělesné hmotnosti, a gemfibrozil (100 mg/kg/den). Testované sloučeniny se podávaly 7A ž 14 dní v dávce dosahující až 100 mg/kg/den. Krysy se bez předchozího půstu znecitlivěly inhalací etheru, zvážily, provedl se u nich srdeční odběr krve a podrobily se hepatikotomii, pomocí které se stanovila hmotnost jater jednotlivých zvířat. Odebraná krev se převedla do kyvet vakutejneru, obsahující EDTA, s cílem izolovat krevní plazmu. Krev opic *Cynomolgus* se odebrala přímo do kyvet vakutejneru s cílem izolovat krevní sérum a plazmu.

Samečci opic *Cynomolgus* (*macaca fascicularis*) poskytly Charles River Laboratories (Wilmington, MA) a individuálně umístily do klece a krmily denní dietou, tvořenou 20 normálními opičími sušenkami (Ralston Purina, St. Louis, MO) a ovocem (1 banán a 12 vinných hroznů). Opice se umístily do omezovačů pohybu pro základní primáty (Primate Products, Woodside, CA) a byl jim zaveden vaskulární



vstupní port (Norfolk Medical Products, Skokie, Il) pro získání krevních vzorků. Účinky sloučeniny z příkladu 1 se studovaly v režimu rostoucích dávek. V průběhu tří týdnů se získaly od opic, upevněných ve fixačních křeslech, přes vaskulární porty tři předstudijní bazální krevní vzorky. Při studiích sloučeniny z příkladu 1 se opice fixovaly v křeslech a denně mezi 5 až 7 ranní jim byla orálním způsobem pomocí žaludeční sondy podávána dávka obsahující 3 mg/kg (1. týden), 10 mg/kg (2. týden) a 30 mg/kg (3. týden) sloučeniny z příkladu 1, suspendované v 0,2% povrchově aktivním činidle Tween-20 plus 1,5% karboxycelulózovém vehikulu. V průběhu studijní periody se zvířatům každý týden a to vždy 24 hodin po aplikaci dávky a na lačno odebraly krevní vzorky. Další krevní vzorky odebrané na lačno se získaly jeden týden po ukončení aplikací sloučeniny z příkladu 1. Konzumace potravy a chování pozorovaných zvířat bylo v průběhu celé studijní periody normální.

Vzorky opičí plazmy se udržovaly na ledu, rozdělily na podíly odpovídající množině kyvet mikrofúgy, rychle zmrazily a skladovaly při -70°C . Vzorky séra se před provedením níže popsané analýzy, která měla určit přítomnost specifických enzymů nebo albuminu v krevním séru, se skladovaly při 4°C .

Analýza vzorků

Triglyceridy se určily za použití komerčně dostupné sady (Trigly-cinct2, Sclavo, Siena, Italy, nebo Triglyceride G, Wako Pure Chemical Industries, Ltd; Osak, Japan). Celkový obsah cholesterolů v plazmě se určil enzymatiky způsobem, popsaným Allainem a kol. v Clin.



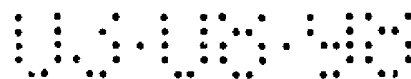
Chem., 20:470-474 (1974). Celkové profily cholesterolových lipoproteinů v plazmě se určily post-sloupcovou vysoko výkonnou gelovou chromatografií (HPGC) analýzou na Superose 6 v reálném čase (on-line) na Rainin HPLC (viz Kieft a kol., J. Lipid Res., 32:859-866 (1991)). Lipoproteinový cholesterol se určil z celkově stanoveného cholesterolu a procentické plošné distribuce cholesterolu, stanoveného pomocí HPGC.

Apolipoprotein A-I a E se v celé plazmě kvantifikovaly pomocí raketové imunoэлектрофорézy metodou Laurella a kol., Methods Enzymol, 73:339-369 (1981) za použití protilátek, vypěstovaných v těle králíka proti krysímu apo A-I, v těle kozy proti apo E (získáno od Dr Patrick Tso, LSU Medical Center, Shreveport, LA). Vzorky plazmy se před imunoэлектрофорézou naředily 4 M močovinou, 1% Tritonem X-100, 12 mM Tricinem, 40 mM Trisem, 0,6 mM laktátem vápenatým, 0,01% azidem sodným, pH 8,2 60 minut při 52°C a inkubovaly. Pro stanovení apolipoproteinů v lineárním rozmezí se provedla příslušná rozředění krysí plazmy. Imunoэлектрофорéza se prováděla na GelBond fólii (Cat 53748, FMC Bioproducts, Rockland, ME) zpravidla obsahující buď 4% králičí anti-krysí apo A-I nebo 2% koží anti-krysí apo E antisérum v 1% agaróze, 2% polyethylenglykolu 6000 ve 24 mM Tricinu, 80 mM Trisu a 1,2 mM laktátu vápenatém. Výška rakety se určila na gelech zabarvených amidovou černí. Při vyhodnocování dat představovala hladina apolipoproteiny v plazmě, odebrané zvířatům kontrolních skupin, na stupnici hodnocení 100.

Krysí apo B se hodnotila v mikrotitrových plotnách s malými modifikacemi, popsány Rifaiem a kol. v Clin. Chem., 32:957-961 (1980), tj. metodou používající

•

•



U krys krmených žrádlem se provedlo srovnání potenciálních účinků gemfibrozilu s potenciálními účinky sloučeniny z příkladu 1 na celou řadu lipidových parametrů. Tato data reprezentují data shromážděná z několika samostatných jednotýdenních studií a jedné dvoutýdenní studie (N = 8 krys/skupinu). Data pro každou studii se normalizovaly vzhledem k hodnotám, získaným pro krysy každé skupiny ošetřené vehikulem. Gemfibrozil (100 mg/kg/den) neměl žádný vliv na apo A-I plazmy, jejíž hladina se většinou při aplikaci vyšších dávek sloučeniny z příkladu 1 zvýšila. Apo E se při aplikaci gemfibrozilu zvýšila pouze mírně, ale podstatně se zvýšila při aplikaci sloučeniny z příkladu 1, přičemž toto zvýšení odpovídalo velikosti dávky. Tato data byla zřejmější při jednotýdenních studiích (první týden, N = 30; druhý týden N = 8) a neodráží tedy podstatnější zvýšení apo E v plazmě, které bylo možné pozorovat při dvoutýdenní aplikaci gemfibrozilu. Jak gemfibrozil, tak sloučenina z příkladu 1 podstatným způsobem redukuje apo B. Tyto apolipoproteinové změny lze rovněž hodnotit jako poměry apo E ku apo B nebo apo A-I ku apo B. Parametry pro plazmové lipidy včetně celkové hladiny cholesterolu, lipoproteinového cholesterolu a triglyceridů, jsou sloučeninou z příkladu 1 rovněž příznivě ovlivněny (obrázek 2). Celková hladina cholesterolu v plazmě se aplikací 100 mg/kg gemfibrozilu mírně snížila, zatímco aplikace sloučeniny z příkladu 1 tuto hladinu zvýšila dávkově dependentním způsobem. Tento vliv se odrazil zejména na zvýšení HDL-cholesterolu. Jak gemfibrozil, tak sloučenina z příkladu 1 redukovaly VLDL- a LDL-cholesterol. Tyto účinky lze hodnotit jako poměr HDL-cholesterolu ku VLDL- a LDL-cholesterolu, zatímco 100 mg gemfibrozilu zvýší tento poměr na podobnou hladinu jako 10 mg sloučeniny z

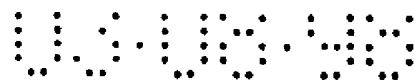
příkladu 1 (1x až 2x), vyšší hladiny (30 až 100 mg) sloučeniny z příkladu 1 dále zvyšují tento poměr a toto zvýšení, získané při nejvyšších koncentracích dosahuje až osmi- a devítinásobku. Jak gemfibrozil, tak sloučenina z příkladu 1 redukuje triglyceridy v plazmě.

Pro charakterizaci lipoproteinových cholesterolových profilů u krys (obrázek 3) a opic cynomolgus ošetřených sloučeninou z příkladu 1 (obrázek 4) se použila vysokovýkonná gelová chromatografie (HPGC). Obrázek 3 znázorňuje lipoproteinové cholesterolové profily krys (8/skupinu) ošetřené samotným vehikulem, 100 mg/kg/den gemfibrozilu nebo 1, 3, 10, 30 nebo 100 mg/kg/den sloučeniny z příkladu 1 po dobu dvou týdnů. Pro každou krysou se charakterizoval vždy jeden profil. Všechny profily se vynesly ve stejném měřítku a profil první krys kontrolní skupiny (vytečkovaný profil) se pro srovnání předřadil před profily krys testované skupiny. Profily skupiny ošetřené 100 mg/kg/den gemfibrozilu byly podobné profilům skupiny ošetřené 3 až 10 mg/kg/den sloučeniny z příkladu 1. Při předepsaných dávkách sloučeniny z příkladu 1 se účinky na lipoproteinový cholesterol dále zvyšovaly včetně redukce VLDL- a LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu.

HPGC se rovněž použila pro charakterizaci lipoproteinových cholesterolových profilů pro tři samce opice cynomolgus, před ošetřením, v průběhu ošetření a po ošetření sloučeninou z příkladu 1. Zvířata se předem zvolila tak, aby reprezentovala zvířata s vysokým, průměrným nebo nízkým poměrem LDL- ku HDL-cholesterolu. Tři bazální profily pro každou opici byly v podstatě identické a proto se zprůměrovaly a použily pro sestrojení bazálního

profilu. Jednotýdenní ošetřování 3 mg/kg/den sloučeninou z příkladu 1 nemělo žádný vliv na lipoproteinové cholesterolové profily. Nicméně ošetření 10 mg/kg/den sloučeninou z příkladu 1 v průběhu druhého týdne a 30 mg/kg/den v průběhu třetího týdne, progresivně snížilo VLDL-, LDL- a HDL-cholesterol, který se začal u dvou ze tří opic po jednotýdenním průplachu opět vracet ke kontrolním hladinám. U primátů tvoří Lp(a) cholesterol stoupající výběžek na LDL piku. S postupujícím ošetřením se LDL pík stává symetričtější, což pravděpodobně odráží snížení Lp(a). Lp(a) se měřil přímo pomocí měřicího vybavení ELISA (obrázek 5). Přímá Lp(a) kvantifikace demonstruje dávkově dependentní redukci Lp(a) hladin, dosahující 62%, 83% a 89% redukci ($78 \pm 8\%$ průměr) při 30 mg/kg dávky sloučeniny z příkladu 1, nezávisle na bazálních hladinách tří pokusných opic (obrázek 5). Po jednotýdenním průplachu Lp(a) dosáhl zpět hladiny před ošetřením, nebo ji dokonce překročil.

Na rozdíl od krys, u kterých se hladina HDL značně zvýšila v průběhu ošetřování sloučeninou z příkladu 1, způsobila tato sloučenina u opice cynomolgus snížení HDL-cholesterolu. redukce HDL u opice cynomolgus se může odrazit na vysoké hladině cholesterylesterového transferového proteinu (CETP) v těchto druzích. Krysí plazma má pouze malou nebo vůbec žádnou CETP aktivitu. Vysoké úrovně CETP mohou tedy urychlovat rychlost transferu HDL-cholesterolu k LDL a LDL prekurzorům, což má za následek snížení hladin HDL-cholesterolu. Analýza hladin CETP aktivity u králíků a řady různých primátů ukazuje, že hladiny CETP v plazmě u opic cynomolgus jsou podstatně vyšší (10x až 12x) než u lidí (obrázek 6). Takže se dá očekávat, že ošetření lidí sloučeninou podle vynálezu



zahrnuje snížení VLDL, LDL a Lp(a)-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu.

Obrázky 1 až 6 ukazují výsledky biologického hodnocení sloučenin podle vynálezu. Výsledky jsou uváděny pro výhodnou sloučeninu z příkladu 1. Obrázek 1 ukazuje strukturu výhodné sloučeniny z příkladu 1 a označuje ji jako „PD 72953“, což je označení, pod kterým je uvedena i na některých dalších obrázcích. Referenčním činidlem je gemfibrozil, někdy též označovaný jako „CI-719“.

Obrázek 2 ukazuje účinky sloučeniny z příkladu 1, pokud se podá krysám krmeným krysím žrádlem. Po dobu sedmi dní se samečkům Sprague-Dawleyovy krysy denně mezi 6 a 9 hodinou ranní orálně aplikovaly vehikulum tvořené karboxymethylcelulózou a povrchově aktivním činidlem Tween, gemfibrozil, nebo sloučenina z příkladu 1 v naznačených koncentracích. Při jednom experimentu se jako kontrolní skupina použila skupina, tvořená osmi krysami, a po dobu čtrnácti dní se jedné skupině, tvořené osmi krysami, podával gemfibrozil a osmi krysám jednotlivých testovaných skupin se podávalo 1, 3, 10, 30 a 100 mg/kg/den sloučeniny z příkladu 1. Zvířata se nechala nažrat a napít dle chuti a přibližně 12 hodin po podání poslední dávky se utratila inhalací etheru. Celková hladina cholesterolu a triglyceridů se stanovila enzymaticky. Lipoproteinové profily se určily pomocí kvantitativní vysokovýkonné gelové chromatografie (HPGC). HPGC píkové (viz například obrázek 3) plochy plus hodnota celkové koncentrace cholesterolu v plazmě se použily pro stanovení cholesterolu v lipoproteinových frakcích. Apolipoproteiny A-I a E se určily pomocí imunoelktroforézy. Apolipoprotein B se určil za použití imunoturbidometrické metody. U čtrnáctidenního

—

→

HPGC se použila pro analyzování lipoproteinových cholesterolových profilů v 10 μ plazmy, získané od tří opic cynomolgus (opice 90 až 98, 90 až 122, 90 až 182) před ošetřením a následně po jednotýdením průplachu sloučeninou z příkladu 1. V průběhu periody týdenního ošetření, kdy se postupně zvyšovala dávka se denně mezi 5 a 6 hodinou ranní podávala na lačno orální žaludeční sonda účinné složky ve vehikulu, tvořeném karboxymethylcelulózou a povrchově aktivním činidlem Tween. před aplikací dávky se odebrala zvířatům na lačno krev. Zvířata se krmila 20 normálními opičími sušenkami, 12 hrozny a 1 banánem denně. Vzhledem k tomu, že profily tří bazálních vzorků pro každou opici byly v podstatě identické, se tyto profily zprůměrovaly a vytvořil se reprezentativní profil. Je třeba zmínit, že

mezi lipoproteiny a apolipoproteiny se určily již popsaným způsobem.

Obrázek 7 uvádí výsledky výše popsaného testu. Tento obrázek ukazuje, že výhodná sloučenina z příkladu 1 prudce snižuje triglyceridy v plazmě a VLDL cholesterol a zvyšuje HDL cholesterol.

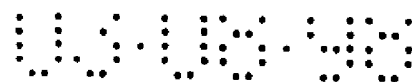
Ukázalo se, že dialkylethery rovněž zvyšují inzulinovou senzitivitu a jako takové jsou použitelné pro zvýšení využití glukózy u diabetických zvířat a pro ošetření cukrovky, zejména neinzulinově dependentního diabetes mellitus. Sloučeniny podle vynálezu se hodnotily standardním testem, používajícím 3T3-L1 adipocyty, které jsou zvláště citlivé na insulin, tj. spotřeba cukru může být náhle aktivována inzulinem patnáctinásobně až dvacetinásobně. Metodologie použitá pro test je podrobněji popsána Frostem a kol. v J. Biol. Chem., 260:2646-2652 (1985).

Konkrétněji se 3T3-L1 fibroblastové buňky získaly ze sbírky American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD). Buňky se nechaly růst až vytvořily shluk a následně se diferenciovaly do adipocytů. V den 0 se shluk buňek ošetřil 167 nm inzulinu, 0,25 μ M dexamethasonu a 0,5 mM methylisobutylmethylxanthinu v 10% fetálním bovinním séru (FBS), obsahujícím DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium). O dva dny později se médium změnilo na DMEM, obsahující 167 nm inzulinu a 10% FBS. Medium se následně vyměnilo za 10% DMEM a měnilo každý další den až do sklizně. Testované sloučeniny, rozpuštěné v dimethylsulfoxidu, se inkubovaly v médiu v den 0 a doplnily s každou změnou média. Rozdíl se stanovil vizualizací

kapiček tuku shromážděných v buňkách. Transport glukózy se měřil kvantifikací zabudování [^{14}C]deoxyglukózy do diferenciovanych buněk v devátém dni za použití metodologie, popsané Sandoukem a kol. v Endocrinology, 133:352-359 (1993).

Obrázek 8 ukazuje výsledky buněčného vývoje reprezentativních sloučenin podle vynálezu. Transport glukózy, který se hodnotil při bazálních hladinách, naznačuje expresi glukózového transportéru Glut 1 v těchto pěstovaných adipocytech. Jako referenční sloučenina se použil troglitazon, sloučenina, která je klinicky vyvinuta jako činidlo, zvyšující využití glukózy u zvířat a lidí (plně popsáno v příkladu 2 patentu US 4,572,912), a která produkuje 70% zvýšení transport glukózy v těchto buňkách při dávce 5 μM . Tato aktivita troglitazonu je předzvěstí jeho inzulínově-senzitizačních účinků. Z testovaných sloučenin podle vynálezu testované sloučeniny jak z příkladu 1, tak z příkladu 2 produkovaly podstatné zvýšení transportní aktivity glukózy, přičemž sloučenina z příkladu 2 způsobuje dvojnásobnou stimulaci. Sloučeniny podle vynálezu se hodnotily při dávce 100 μM .

Jak je patrné z předcházejících údajů, dialkylethery podle vynálezu jsou účinné pokud jde o snižování Lp(a) , triglyceridů, apolipoproteinu B, VLDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu. Sloučeniny podle vynálezu rovněž zvyšují apolipoprotein A-I, apolipoprotein E, HDL-cholesterol a $\text{HDL}/(\text{VLDL} + \text{LDL})$ poměr. Sloučeniny jako takové jsou použitelné při léčení a prevenci před vaskulárním onemocněním a neinzulínově dependentním diabetes mellitus. Dalším provedením tohoto vynálezu je způsob léčby a prevence před vaskulárním onemocněním a diabetes, který



zahrnuje podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. „Účinným množstvím“ se rozumí dávka, potřebná pro léčení nebo prevenci proti vaskulárnímu onemocnění nebo diabetes savce. Sloučeniny jsou zpravidla podávány v dávce přibližně 50 až 5000 mg/den, běžněji přibližně 50 až 2000 mg/den. Běžně používaným dávkovacím režimem bude přibližně 50 až 300 mg podávaných jednou až čtyřikrát denně. Stejně dávkovací hladiny se budou používat pro léčení a prevenci před vaskulárním onemocněním a rovněž pro specifické snížení hladin Lp(a) v plazmě a zvýšení HDL-cholesterolu v plazmě a pro léčení a prevenci před diabetes.

Další provedení vynálezu představují farmaceutické formulace, obsahující sloučeninu obecného vzorce I společně s farmaceuticky přijatelným mastovým základem, nosičem nebo ředidlem. Sloučeniny lze formulovat pro běžné orální nebo parenterální podání, přičemž orální způsob podání je výhodnější. Typickými farmaceutickými nosiči a mastovými základy, používanými v orálních formulacích jsou například laktóza; sacharóza; škroby, například kukuřičný škrob a bramborový škrob; deriváty celulózy, například methylcelulóza a ethylcelulóza; želatiny; mastek; oleje, například rostlinné oleje, sezamový olej, olej ze semen bavlníku; a glykoly, například polyethylenglykol. Orální přípravky budou mít zpravidla formu tablet, kapslí, emulzí, roztoků a pod.. Rovněž lze použít formulace s řízeným uvolňováním, například využívající polymerní matici nebo osmotické čerpadlo a pod.. Typické formulace budou obsahovat přibližně 5 hm.% až 95 hm.% dialkyletheru, podaného spolu s mastovým základem nebo nosičem. Do

formulace lze zabudovat ochucovadla, například příchut' třešní nebo pomeranče.

Pro parenterální podání, tj. pro běžný intramuskulární a intravenózní způsob aplikace mohou být sloučeniny formulovány spolu s ředidly, například isotonickým solným roztokem, 5% vodným roztokem glukózy a pod.. Sloučeniny mohou být rovněž formulovány s vosky a gely ve formě čípků. Sloučeniny podle vynálezu jsou rovněž vhodné pro transdermální aplikaci a mohou být formulovány spolu s penetračními činidly a pod. ve formě náplastí. Následující příklad dále ilustruje typické formulace podle vynálezu.

Příklad 10

Přísada	Množství
kyselina 2,2-dimethyl-6-(3-methyl-3-hydroxykarbo-nylbutyloxy)hexanová	1000 g
Laktóza	960 g
Stearát hořečnatý	40 g

Složky se dokonale promíchaly a získanou homogenní směsí se naplnily #4 tvrdé želatinové kapsle. Každá kapsle se naplnila 200 mg směsí a obsahovala 100 mg účinného dialkyletheru. Kapsle se podávaly dospělé osobě rychlostí denně jedna až tři kapsle pro snížení Lp(a) v plazmě.

Příklad 11

Přísada	Množství
kyselina 2,2-dimethyl-6-(6-methyl-6-ethoxykarbo- nylheptyloxy)hexanová	3000 g
Laktóza	750 g
Kukuřičný škrob	300 g
Želatina	120 g
Voda	1000 g
Stearát hořečnatý	20 g

Dialkylether, laktóza a 150 g kukuřičného škrobu se smísilo s roztokem želatiny ve vodě. Mokrý granule se přesily, vysušily a opět přesily. Vysušené granule se smísily se stearátem hořečnatým a zbývajícím kukuřičným škrobem a směs se slisovala do 698 mg tablet za použití 15/32 palcových standardních konkávních lisovníků. Každá tableta obsahovala 500 mg dialkyletheru.

Příklad 12

Přísada	Množství
6,6'-oxybis(2,2-dimethylhexanová kyselina)	4,0 g
Polyoxyethylensorbitanmonostearát	0,1 cm ³
Nátrium karboxymethylcelulóza	0,3 g
Komplexní křemičitan hlinitohořečnatý	0,5 g
Cukr	10 g
Glycerin	2 cm ³
Benzoát sodný	0,5 g
Citrát sodný	0,2 g
Schválené červené barvivo	1 mg
Třešňová příchut'	0,02 cm ³
Destilovaná voda	100 cm ³

Jako polyethylensorbitanmonstearát lze použít například produkty polysorbát 60 nebo Tween 60. Komplexní křemičitan hlinitohořečnatý je gelutvorné činidlo. Lze použít například produkt Veegum H.V.. Tato látka se hydratuje přes noc v 10 cm³ destilované vody. Z polyethylensorbitanmonstearátu, třešňové příchuti, 30 cm³ destilované vody a dialkyl etheru se připraví směs, která se vede skrz homogenizér. Za intenzivního míchání se přidají cukr, glycerin, citrát sodný, benzoát sodný a nátrium karboxymethylcelulóza a následně hydratovaný komplexní křemičitan hlinitohořečnatý a roztok červeného barviva ve 2 cm³ vody. Výsledná suspenze se homogenizuje, okyselí na pH 5.,0 přidáním kyseliny citronové a naředí do konečného objemu 100 cm³ destilovanou vodou. 55 cm³ orální

dávková jednotka této suspenze obsahuje 200 mg dialkyletheru. Pokud je to žádoucí, lze červené barvivo a třešňovou příchut' vynechat nebo nahradit jiným barvivem a ochucovadlem.

Výhodným provedením vynálezu je použití dialkyl etherů při prevenci a léčení neinzulínově dependentního diabetes mellitus a stavů, které tomuto onemocnění předcházejí.

Neinzulínově dependentní diabetes mellitus (NIDDM) nebo jinak označovaný diabetes typu II je forma diabetes mellitus, která se vyskytuje převážně u dospělých jedinců, u kterých je pro použití dostupná odpovídající produkce inzulínu a u kterého existuje defekt v inzulínem mediovaném využití s metabolismu glukózy v periferních tkáních. Vyvinutý NIDDM se vyznačuje třemi hlavními abnormalitami metabolismu: rezistencí k inzulínem mediovanému použití glukózy, narušením stravou mediované inzulínové sekrece a nadprodukcí glukózy v játrech.

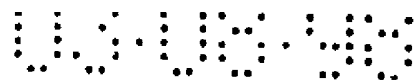
Lidé, u kterých se aktuálně vyvíjí NIDDM, se zdá, že se tak děje proto, že jejich B-buňky nakonec přestanou udržovat dostatečnou sekreci inzulínu, aby kompenzovaly inzulínovou rezistenci. Mechanismus zodpovědný za poškození funkce B-buněk nebyl doposud identifikován, ale může souviset s chronickými poškozeními na B-buňkách, způsobenými periferním inzulínovou rezistencí a/nebo účinky hyperglykemie. Poškození B-buněk se může rovněž vyskytovat jako independentní inherentní defekt u „pre-diabetických“ jedinců.

NIDDM se často vyvíjí u určitých rizikových skupin populace, přičemž jednou takovou skupinou jsou jedinci s PCOS (polycystický vaječníkový syndrom). PCOS je

nejběžnější endokrinným onemocněním u žen v reprodukčním věku. Tento syndrom je charakterizován hyperandrogenizmem a nepravidelnou gonadotropinovou sekrecí produkující oligo- nebo anovulaci.

PCOS je spojen s hlubokou inzulinovou rezistencí, která vede k podstatné hyperinzulinemii. V důsledku této inzulinové rezistence, hrozí u PCOS žen zvýšené riziko možnosti vývoje NIDDM. Hirsutizmus, akné a plešatost, které jsou běžně zjišťovány u PCOS žen, jsou klinickými známkami hyperandrogenizmu. Menstruační poruchy a neplodnost jsou důsledkem dysfunkce vaječníku související s nepravidelnou gonadotropinovou sekrecí. Nadbytek androgenů, způsobený pravděpodobně eventuální konverzí androgenů na estrogen, hraje rovněž důležitou roli při porušení uvolňování gonadotropinu u PCOS.

NIDDM se rovněž vyvíjí u jedinců rizikové skupiny populace trpící GDM (těhotenský diabetes mellitus). Těhotenství je normálně spojeno s postupnou rezistencí na inzulínem mediované použití glukózy. Je faktem, že neinzultován senzitivita je nižší spíše v pozdějším stadiu těhotenství. Dá se předpokládat, že inzulínová rezistence je z velké části zprostředkována účinky cirkulujících hormonů, například placentálního laktogenu, progesteronu a kortisolu, které se vyvíjejí v průběhu těhotenství. Z pohledu inzulínové rezistence se citlivost pankreatických B-buněk ke glukóze zpravidla zvyšuje skoro až třikrát v pozdějším stadiu těhotenství a úkolem odezvy je minimalizovat účinky inzulínové rezistence na hladiny cirkulující glukózy. Těhotenství tedy poskytuje hlavní „stres-test“ kapacity B-buněk kompenzovat inzulínovou rezistenci.



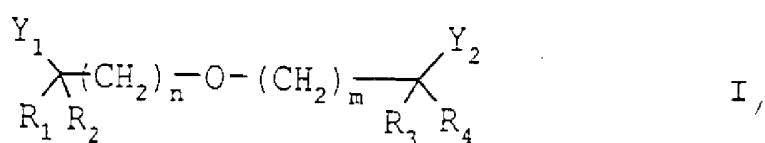
Další populací, která je považována za rizikovou, pokud jde o vývoj NIDDM, jsou osoby se Syndromem X; osoby s hyperinzulínemií jako průvodním jevem; osoby s inzulinovou rezistencí, vyznačující se hyperinzulínemií a poruchou odezvy na exogenní inzulin; a osoby s abnormálním inzulinem a/nebo výskytem glukózových poruch spojených s přebytkem cirkulujících glukokortikoidů, růstového hormonu, katecholaminů, glukagonu, parathyroidového hormonu a dalších dalšími inzulinově rezistentními podmínkami.

Selhání léčení NIDDM může mít za následek úmrtí v důsledku kardiovaskulární poruchy a dalších diabetických komplikací včetně retinopatie, nefropatie a periferní neuropatie. Dlouhodobé léčení NIDDM zahrnuje program, jehož úkolem je napomáhat ve snižování krevního cukru v kombinaci s dietou a cvičením. Alternativně léčení NIDDM zahrnuje podávání orálních hypoglykemických činidel, například sulfonylmočovin samotných nebo v kombinaci s inzulinovými injekcemi.

Ve všech případech by bylo tedy žádoucí vyvinout způsob léčení rizikových skupin populace osob trpících PCOS a GDM, který by zabránil nebo oddálil nástup NIDDM, čímž by přinesly úlevu, zvýšil kvalitu života, zabránil akutním a dlouhodobým komplikacím, snížil úmrtnost a redukoval léčení doprovázejících onemocnění populace, u nichž existuje riziko vzniku NIDDM. Způsoby použití sloučenin podle vynálezu při ošetřování rizikových skupin populace, trpících například PCOS a GDM, jehož cílem je zabránit nebo zpomalit nástup NIDDM, výše jmenované požadavky splňují.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce

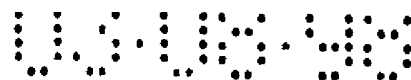


ve kterém

n a m nezávisle znamenají celé číslo od 2 do 9;

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku; a R_1 a R_2 společně s uhlíkem, na který jsou navázány, a R_3 a R_4 společně s uhlíkem, na který jsou navázány, mohou tvořit karbocyklický kruh mající 3 až 6 atomy uhlíku;

Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají COOH , CHO , tetrazolovou skupinu a COOR_5 , ve které R_5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylová skupina, alkenylová skupina a alkinylová skupina mohou být substituovány jednou nebo dvěmi skupinami, zvolenými z halogenoskupiny, hydroxy-skupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a fenylové skupiny a její farmaceuticky přijatelné soli.



2. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamenají jednotlivě alkylovou
skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají karboxylovou skupinu
nebo COOR_5 .

4. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á
t í m , že Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají karboxylovou skupinu
nebo COOR_5 , ve které R_5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6
atomy uhlíku.

5. Sloučenina podle nároku 4, v y z n a č e n á
t í m , že R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamenají jednotlivě stejnou
alkylovou skupinu a jak Y_1 tak Y_2 znamená karboxylovou
skupinu.

6. Sloučenina podle nároku 5, v y z n a č e n á
t í m , že R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamenají methylovou skupinu.

7. Sloučenina podle nároku 6, v y z n a č e n á
t í m , že n a m jsou stejná celá čísla.

8. Sloučenina podle nároku 6, v y z n a č e n á
t í m , že j a k n t a k m znamená 4.
9. Sloučenina podle nároku 8, v y z n a č e n á
t í m , že znamená 6,6'-oxybis(2,2'-dimethylhexanovou
kyselinu).
10. Sloučenina podle nároku 7, v y z n a č e n á
t í m , že n a m se zvolí ze 2, 3, 5 nebo 6.
11. Sloučenina podle nároku 10, v y z n a č e n á
t í m , že znamená
5,5'-oxybis(2,2-dimethylpentanovou kyselinu),
4,4'-oxybis(2,2-dimethylbutanovou kyselinu),
8,8'-oxybis(2,2-dimethyloktanovou kyselinu).
12. Sloučenina podle nároku 7, v y z n a č e n á
t í m , že j a k Y_1 t a k Y_2 znamená $COOR_5$.
13. Sloučenina podle nároku 12, v y z n a č e n á
t í m , že R_5 znamená methylovou skupinu.
14. Sloučenina podle nároku 13, v y z n a č e n á
t í m , že znamená methyl 2,2-dimethyl-8-(7-methyl-7-
methoxykarbonyloktylloxy)oktanoát.
15. Sloučenina podle nároku 12, v y z n a č e n á
t í m , že R_5 znamená ethylovou skupinu.

16. Sloučenina podle nároku 15, v y z n a č e n á t í m , že znamená ethyl 2,2-dimethyl-5-(4-methyl-4-ethoxykarbonylhexyloxy)hexanoát.

17. Farmaceutická formulace, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem, nosičem nebo mast'ovým základem.

18. Farmaceutická formulace podle nároku 17, v y - z n a č e n á t í m , že používá sloučeninu, ve které Y_1 a Y_2 znamenají nezávisle $COOH$ nebo $COOR_5$, ve kterém R_5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

19. Farmaceutická formulace podle nároku 18, v y - z n a č e n á t í m , že používá sloučeninu, ve které R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamenají methylovou skupinu.

20. Farmaceutická formulace podle nároku 19, v y - z n a č e n á t í m , že používá sloučeninu, ve které n a m jsou identické.

21. Farmaceutická formulace podle nároku 20, v y - z n a č e n á t í m , že používá sloučeninu, ve které n a m znamenají 4.

22. Farmaceutická formulace podle nároku 21, v y -
z n a č e n á t í m , že používá 6,6'-oxybis(2,2'-
dimethylhexanovou kyselinu).

23. Způsob snížení Lp(a), v y z n a č e n ý t í m ,
že zahrnuje podání Lp(a) snižujícího množství sloučeniny
podle nároku 1 savci.

24. Způsob prevence nebo léčení vaskulárního
onemocnění, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání
účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

25. Způsob zvýšení HDL-cholesterolu v plazmě, v y -
z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného
množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

26. Způsob snížení triglyceridů v plazmě, v y z n a -
č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství
sloučeniny podle nároku 1 savci.

27. Způsob prevence nebo léčení neinzulínově
dependentního diabetes mellitus, v y z n a č e n ý
t í m , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny
podle nároku 1 savci.

28. Způsob snížení LDL-cholesterolu, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

29. Způsob snížení VLDL-cholesterolu, v y z n a č e - n ý t í m , že zahrnuje podání VLDL-cholesterol snižujícího množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

30. Způsob snížení apolipoproteinu B, v y z n a č e - n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

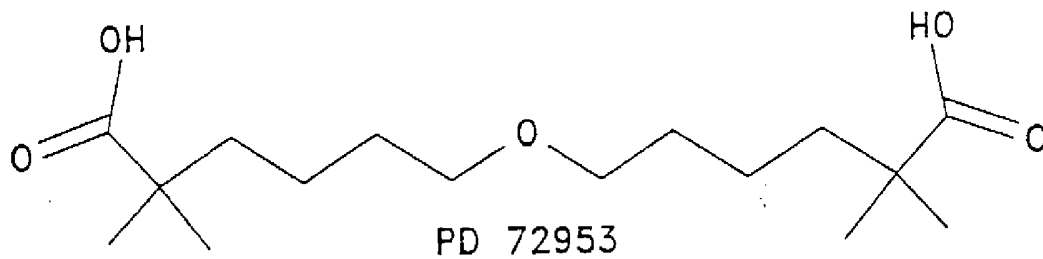
31. Způsob zvýšení apolipoproteinu A-1, v y z n a - č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

32. Způsob zvýšení apolipoproteinu E v plazmě, v y - z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

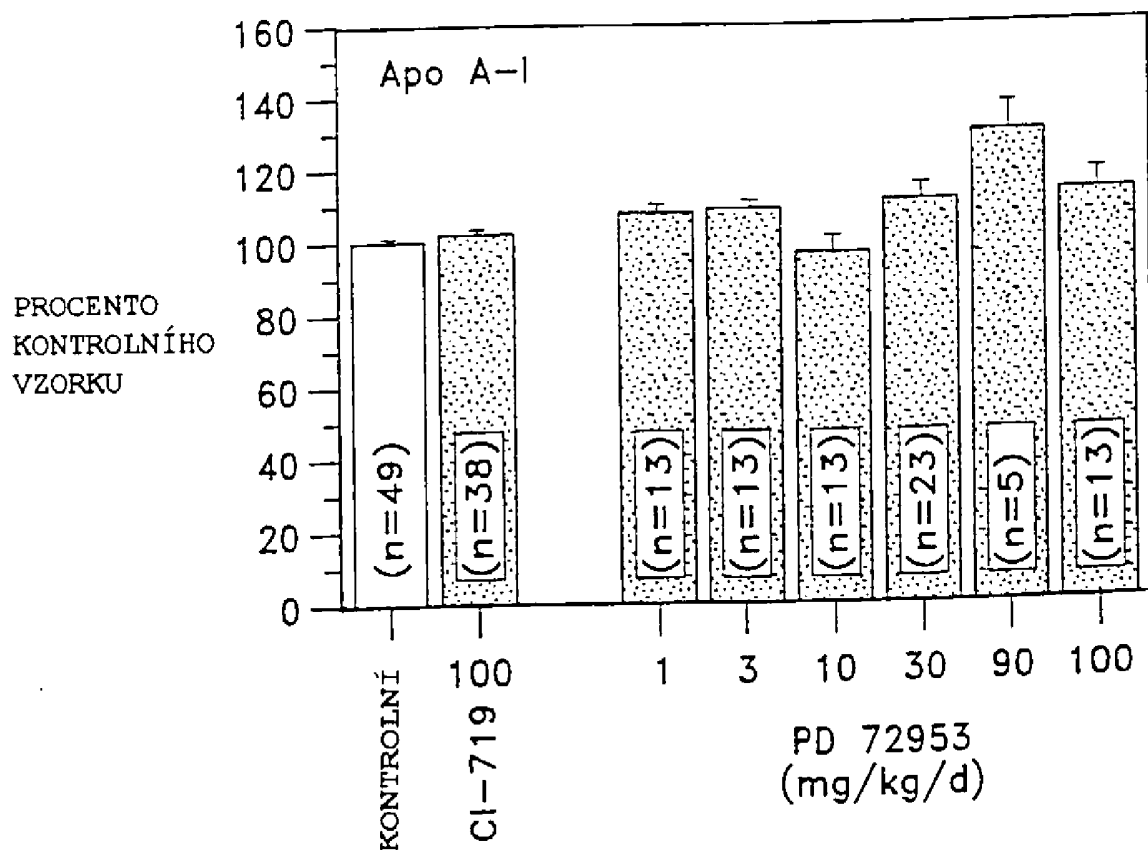
Zastupuje:

1/23

Obr. 1

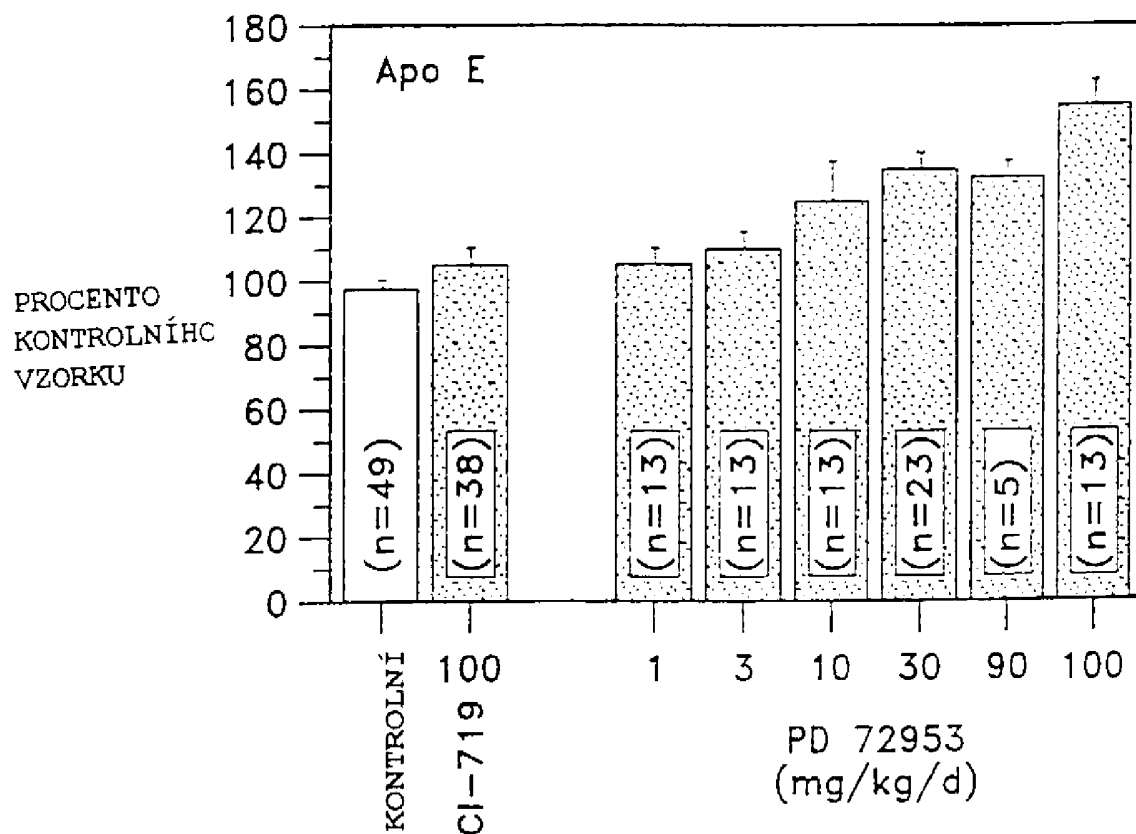


Obr. 2A

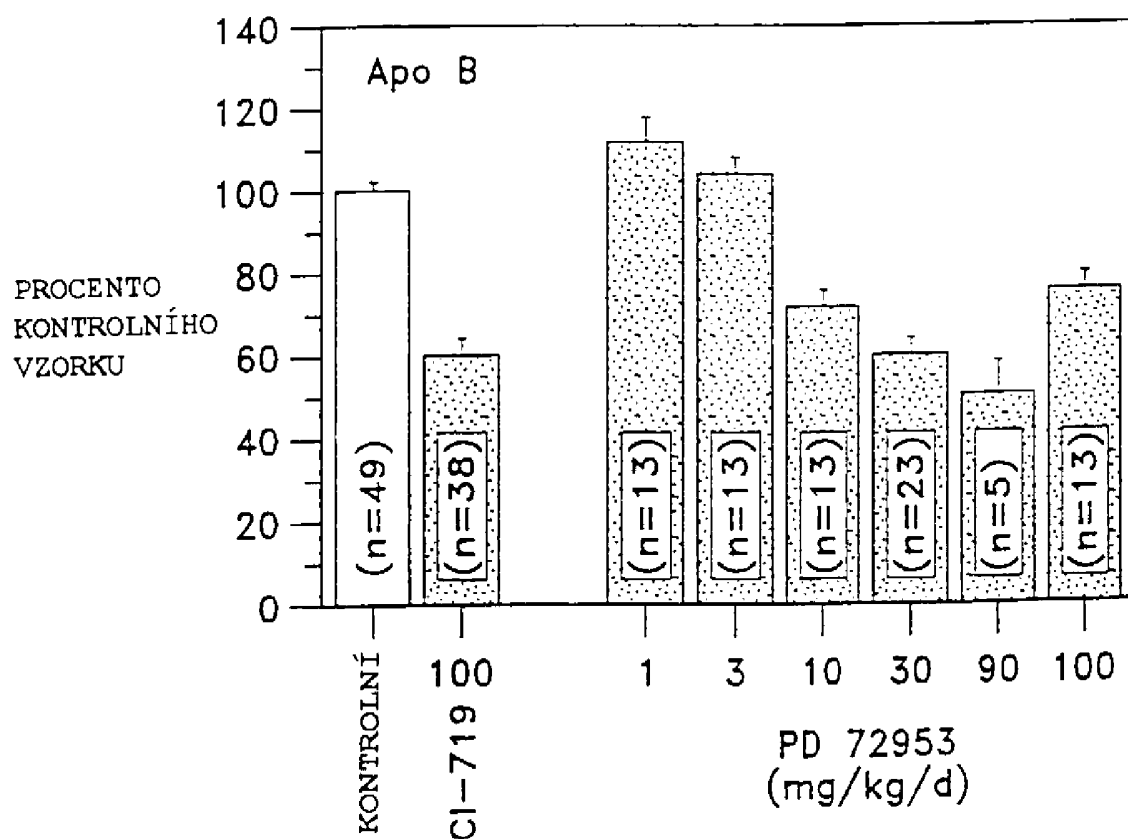


2/23

Obr. 2B

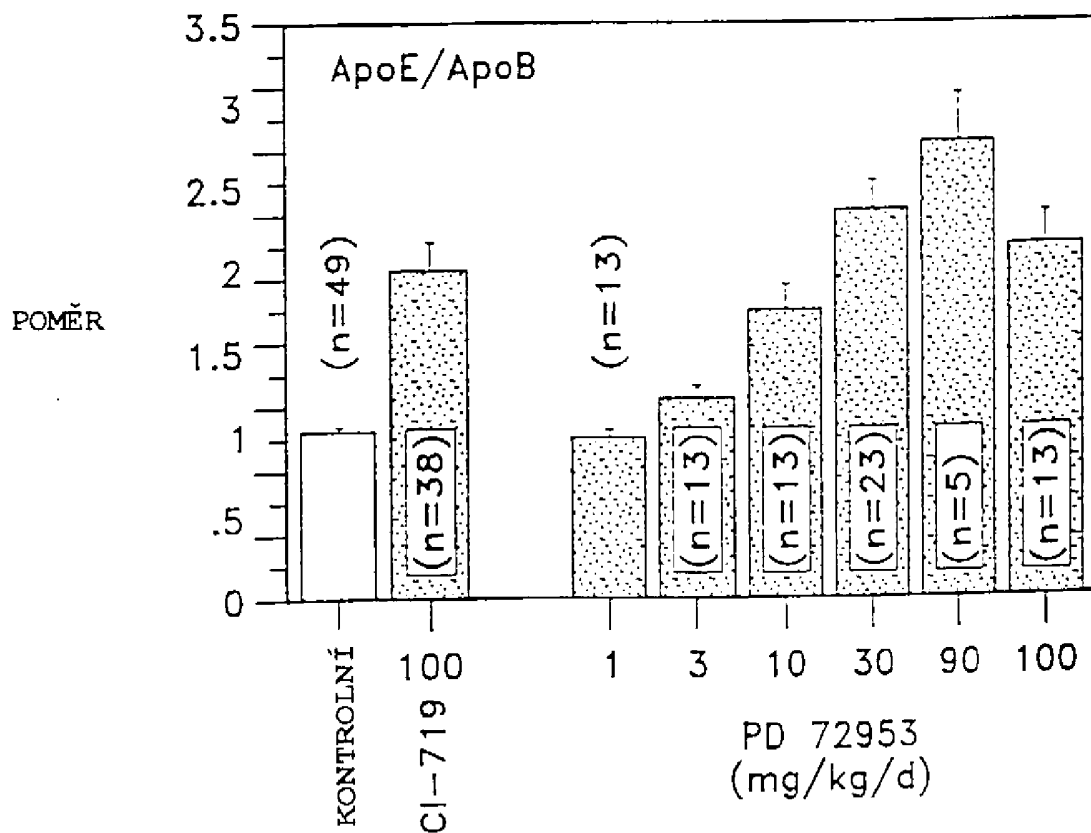


Obr. 2C

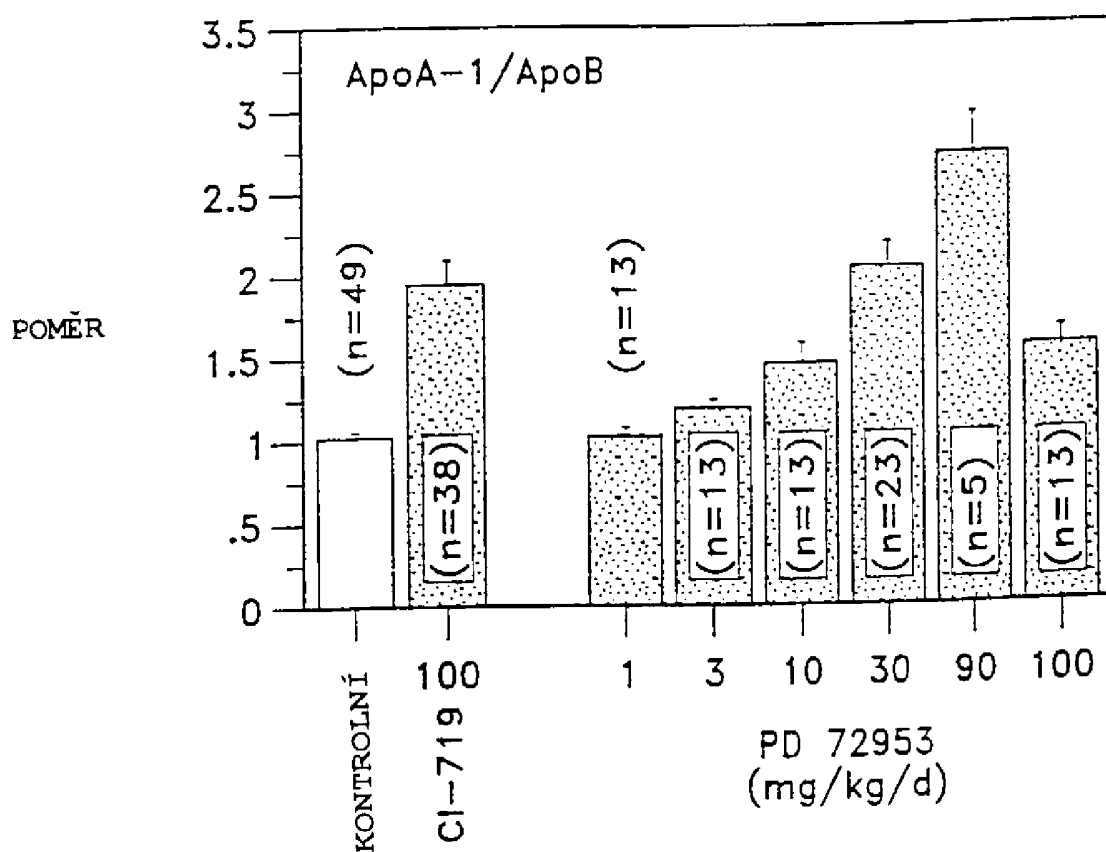


3/23

Obr. 2D

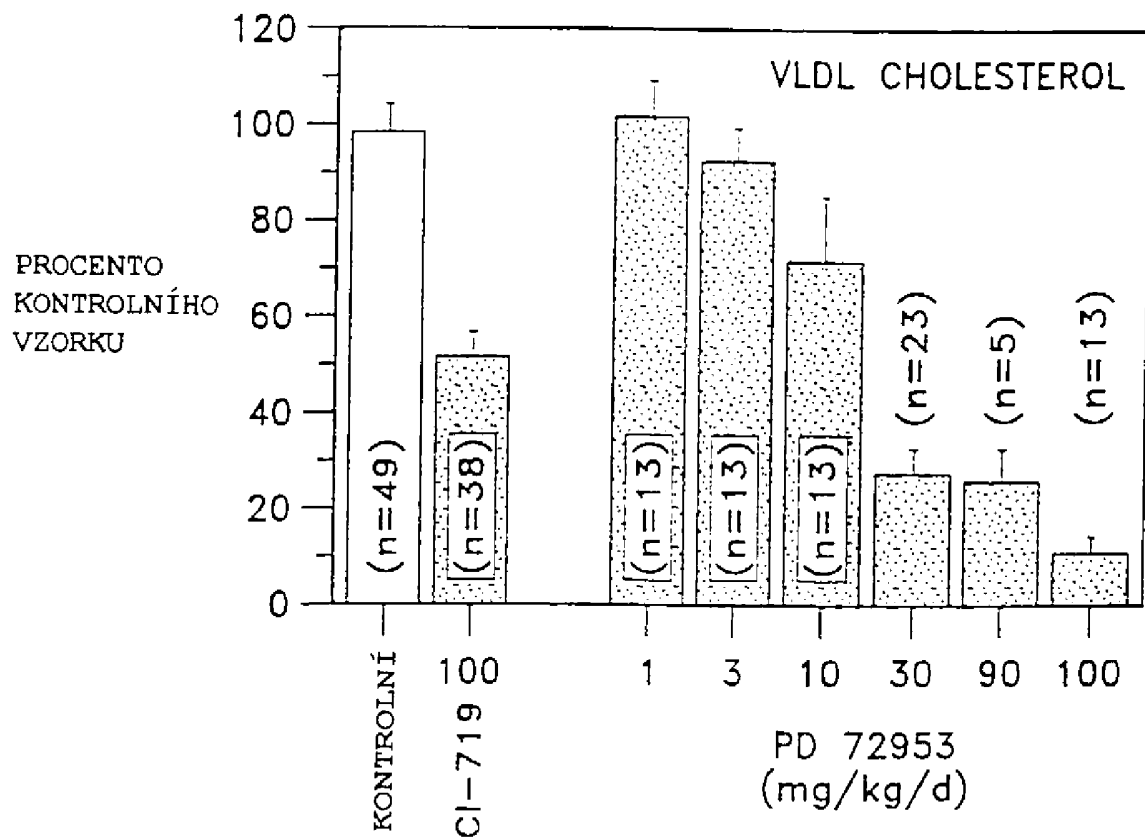


Obr. 2E

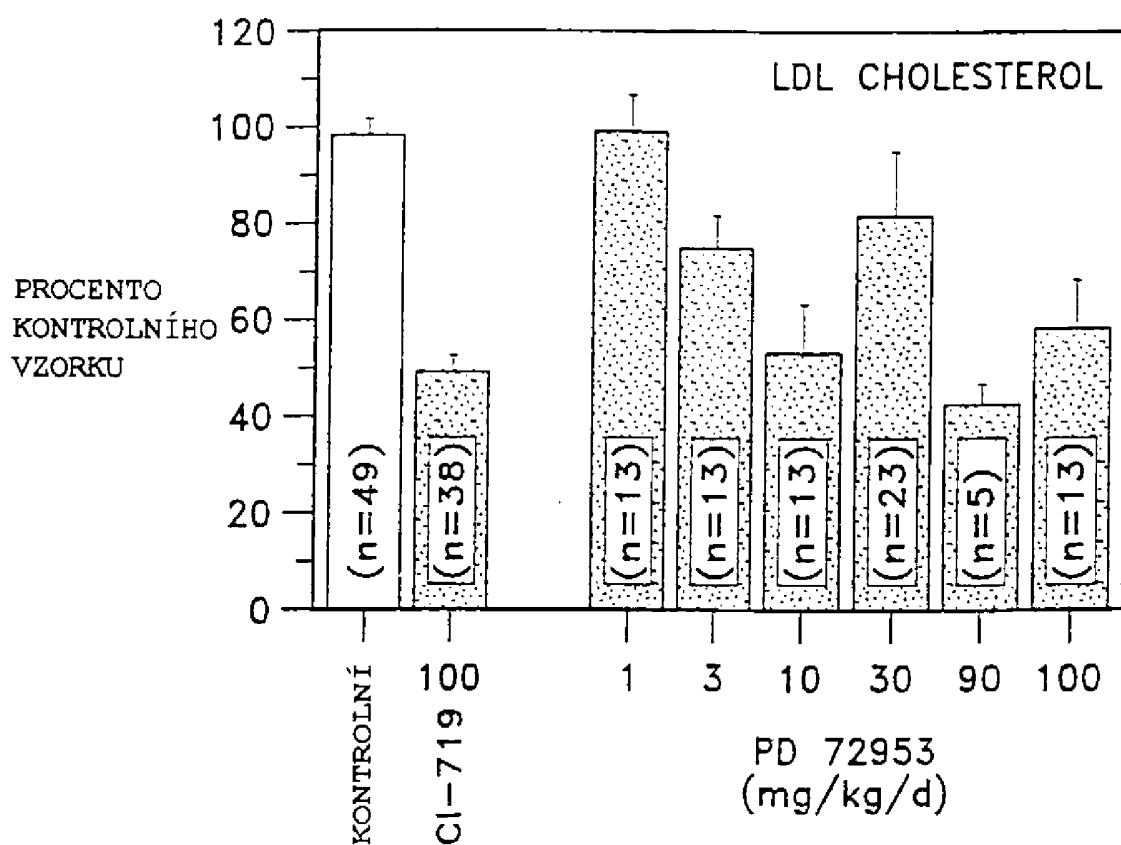


Obr. 2F

4/23

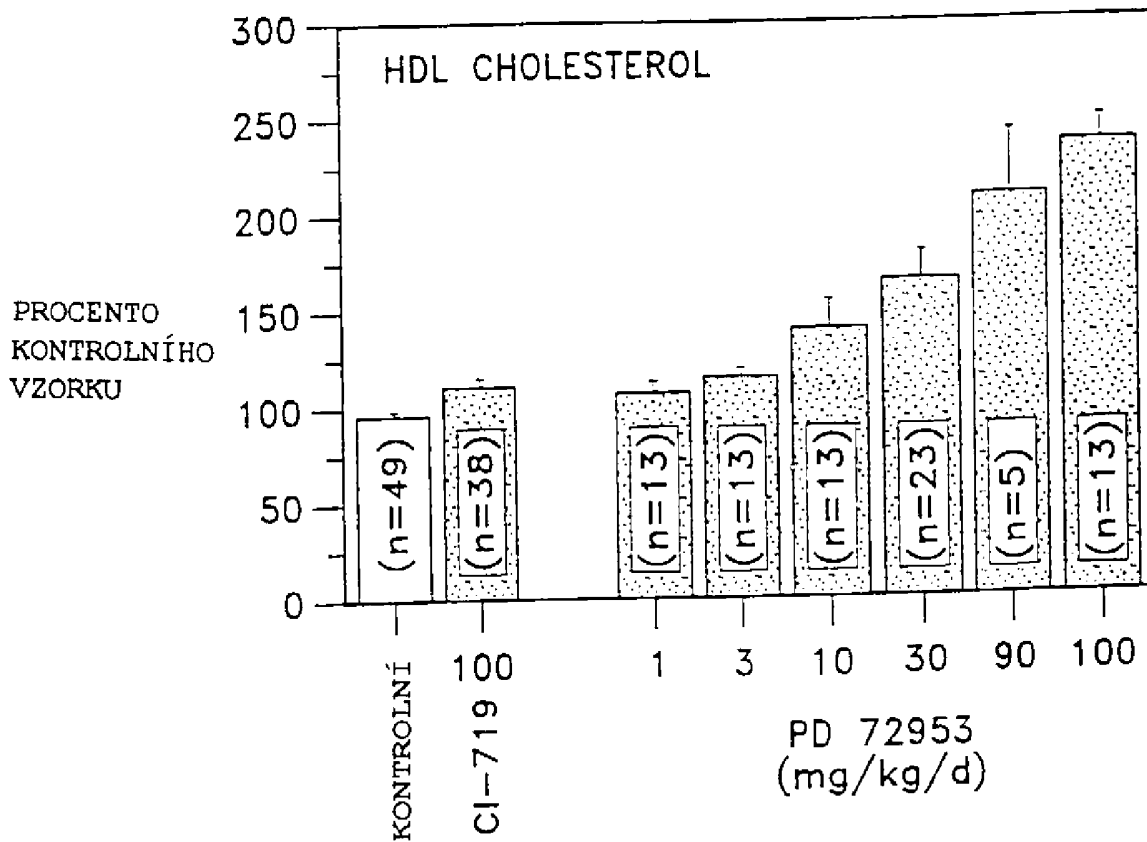


Obr. 2G

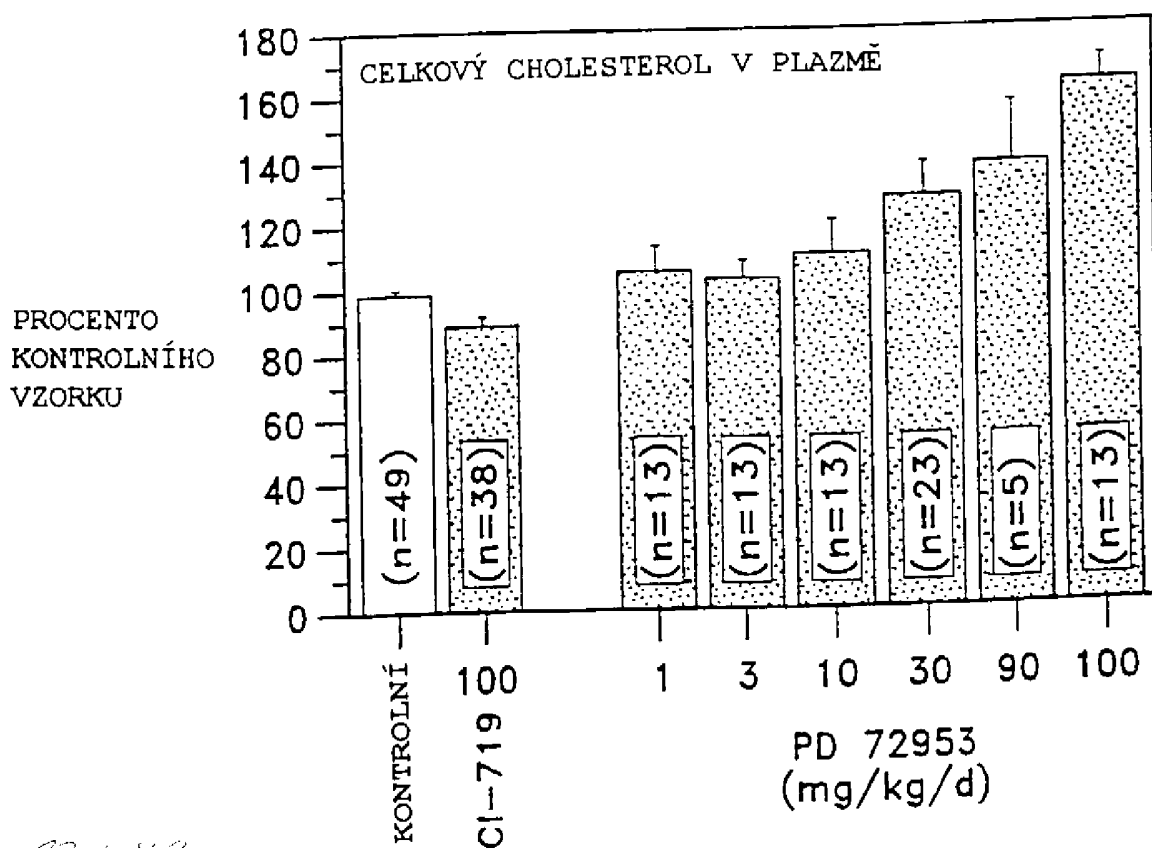


5/23

Obr. 2H

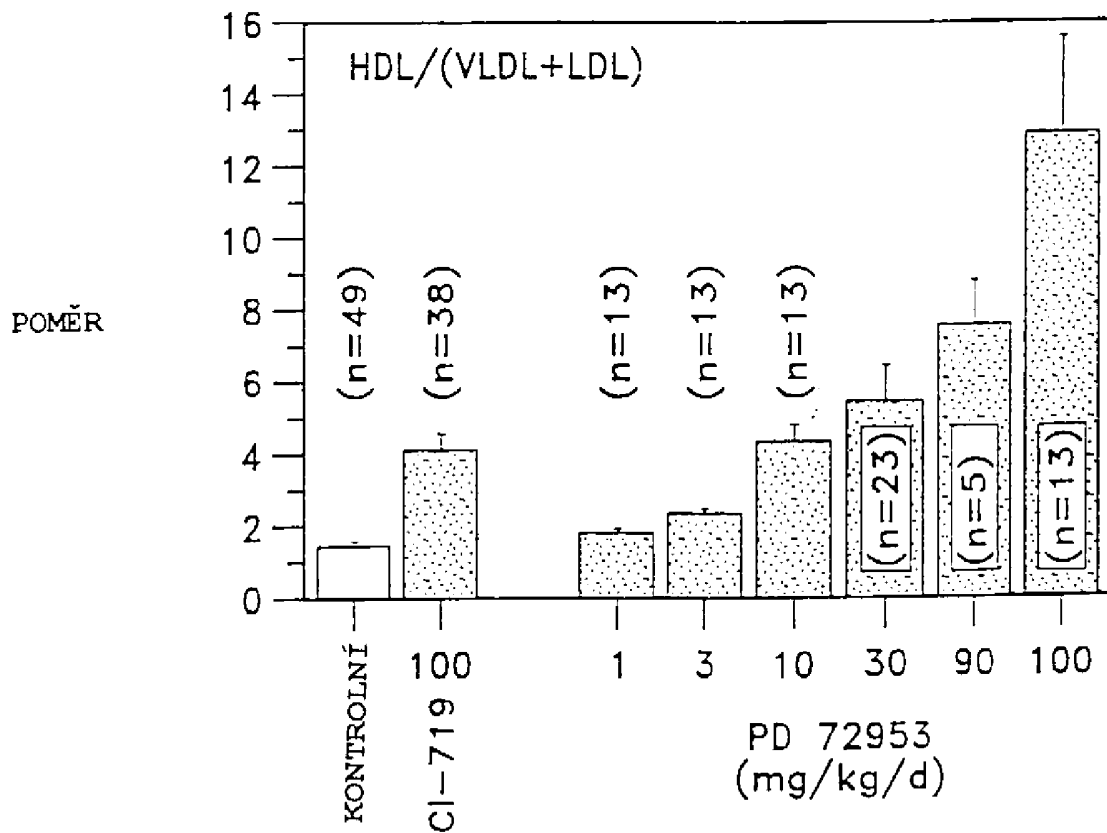


Obr. 2I

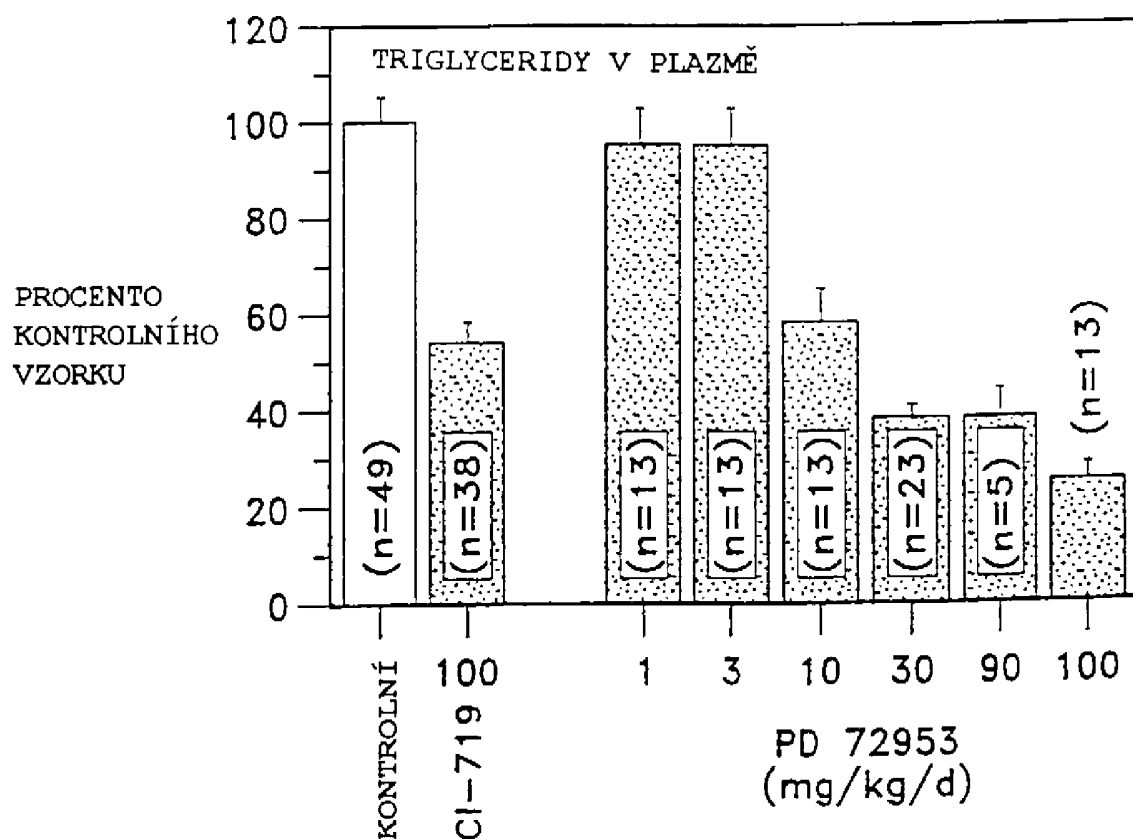


6/23

Obr. 2J

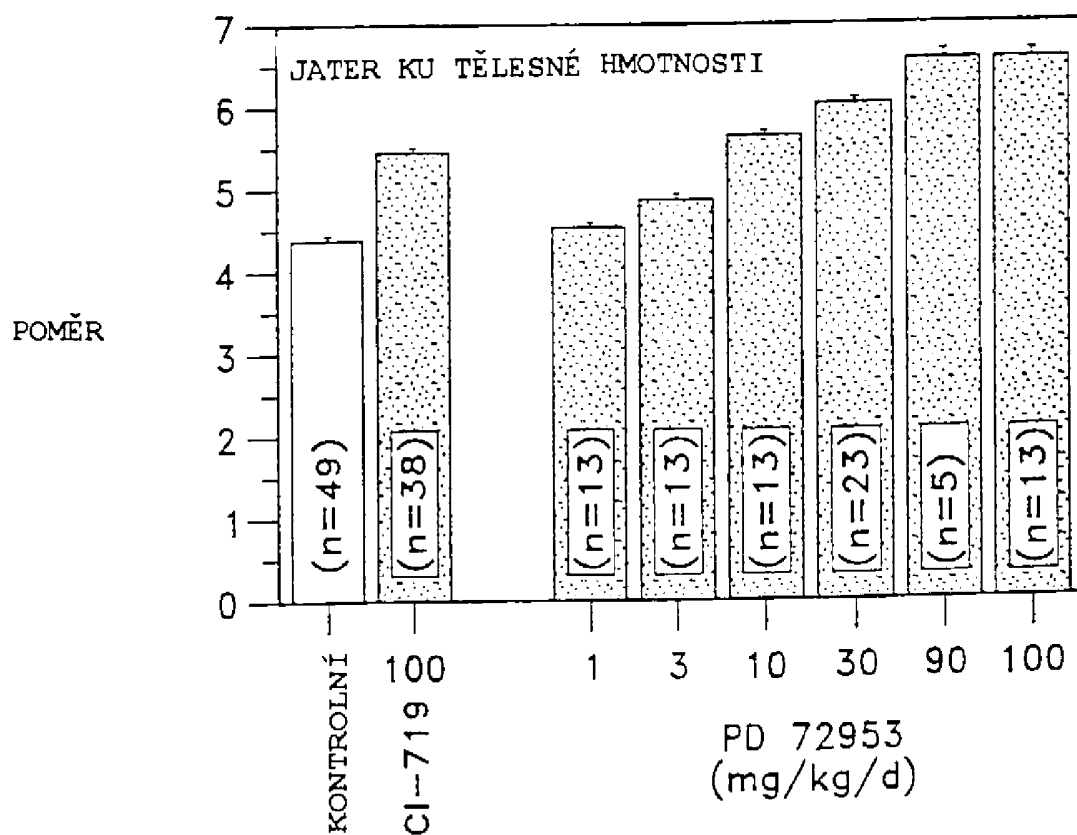


Obr. 2K

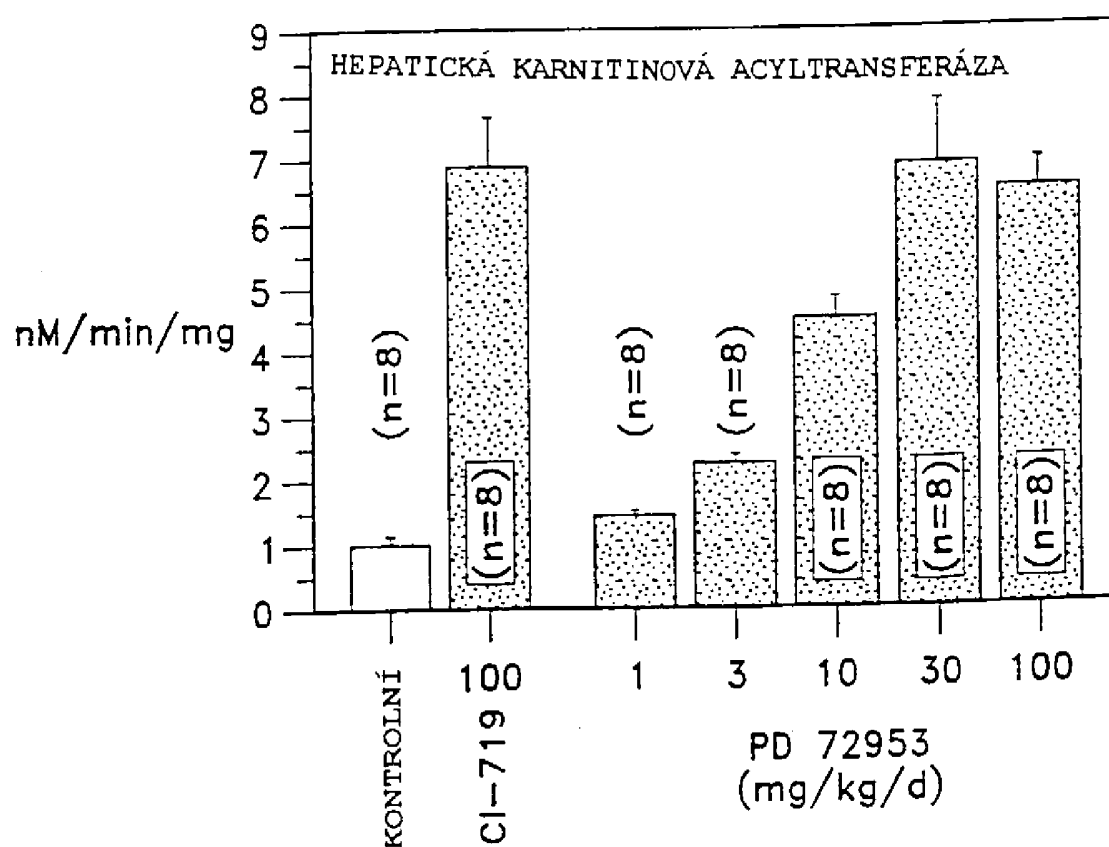


Obr. 2L

7/23

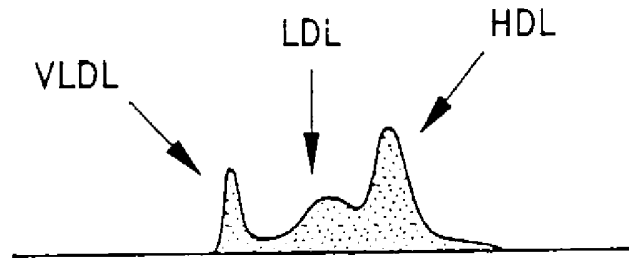


Obr. 2M

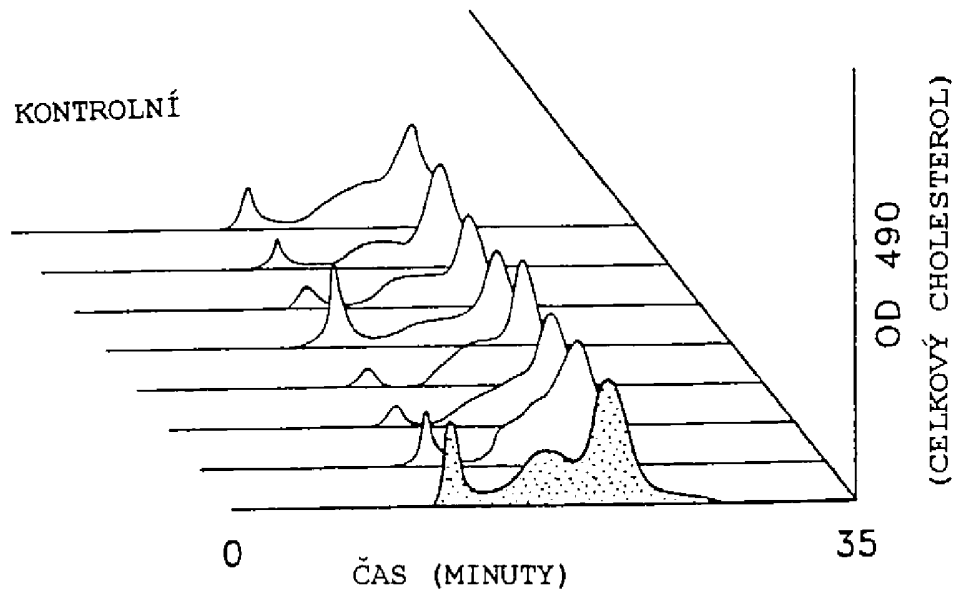


8/23

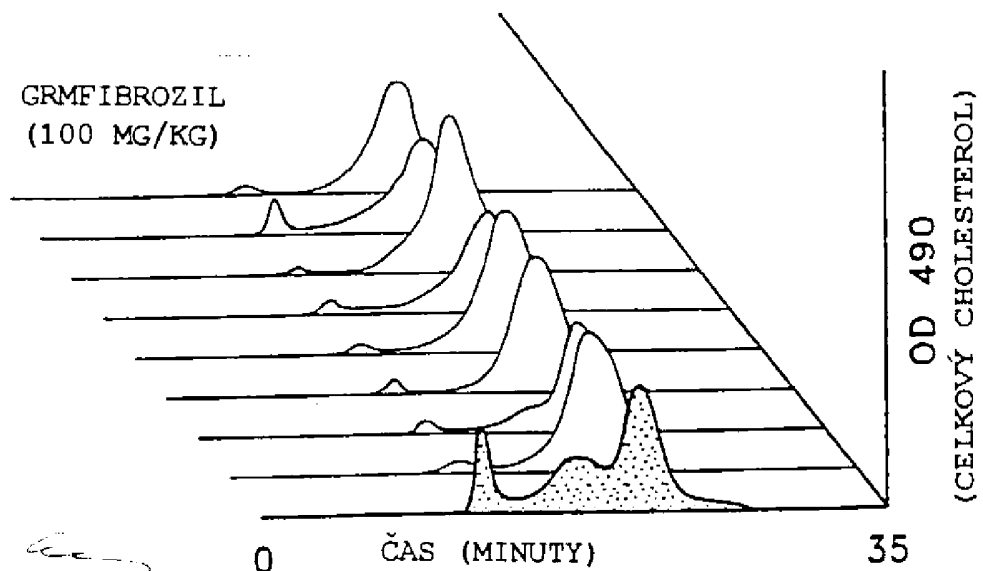
Obr. 3



Obr. 3A



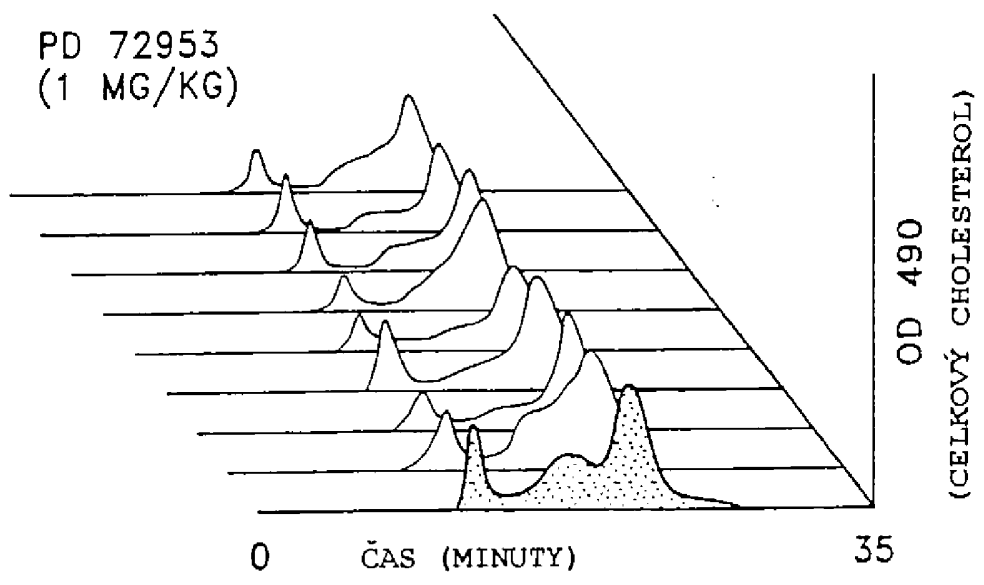
Obr. 3B



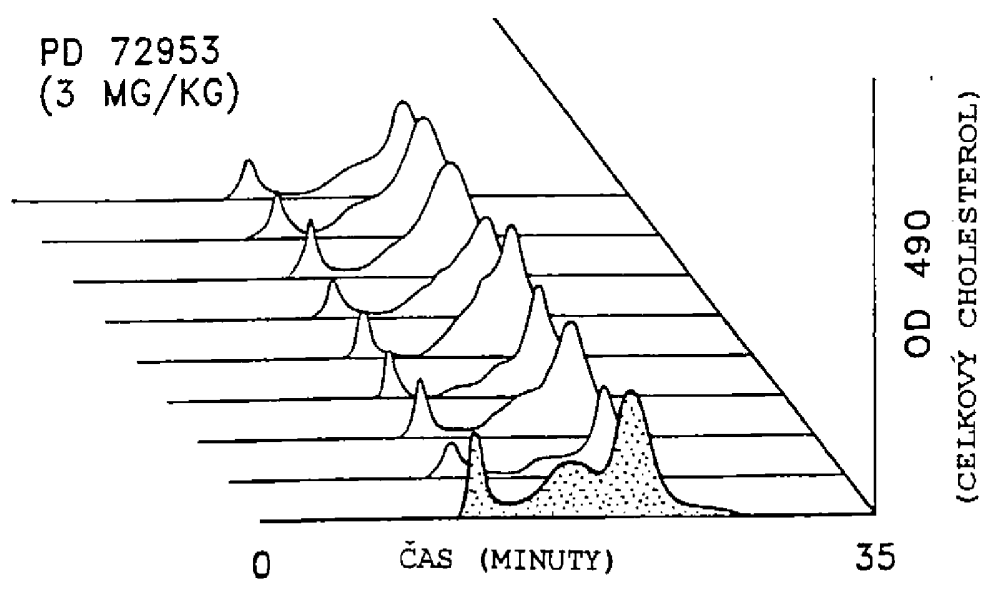
73.8.84

9/23

Obr. 2C



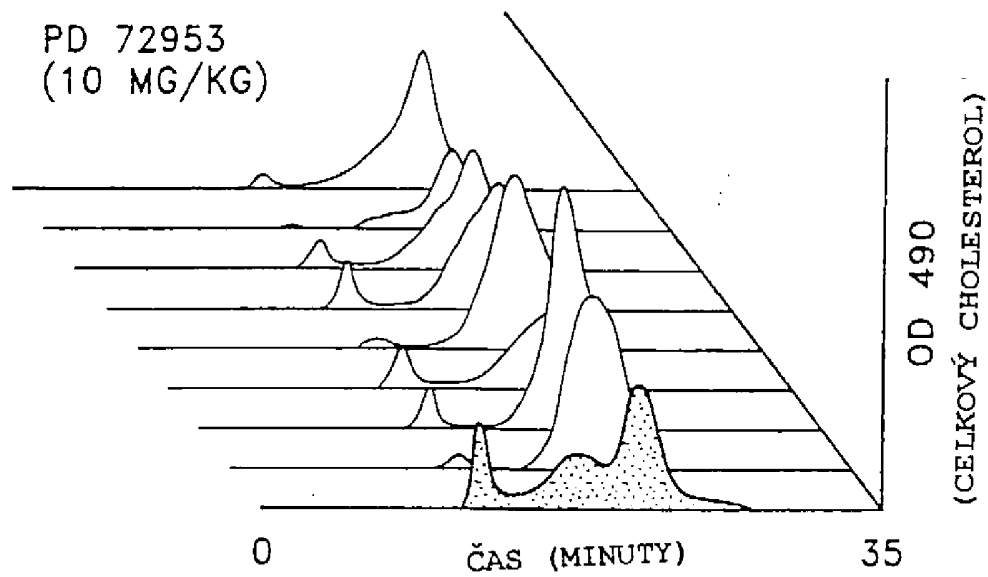
Obr. 3D



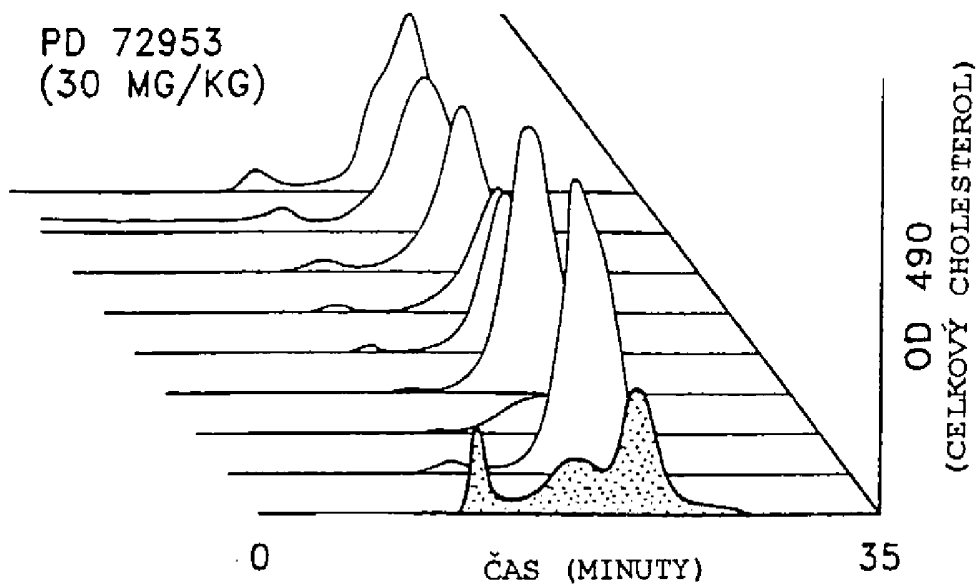
13.9.98

10/23

Obr. 3E

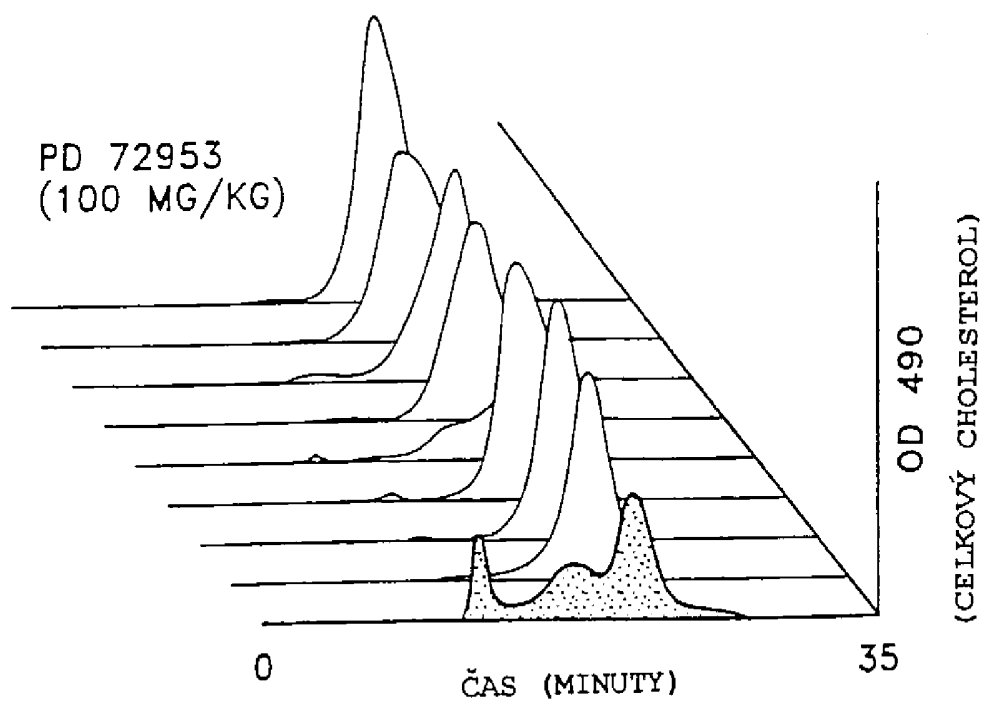


Obr. 3F



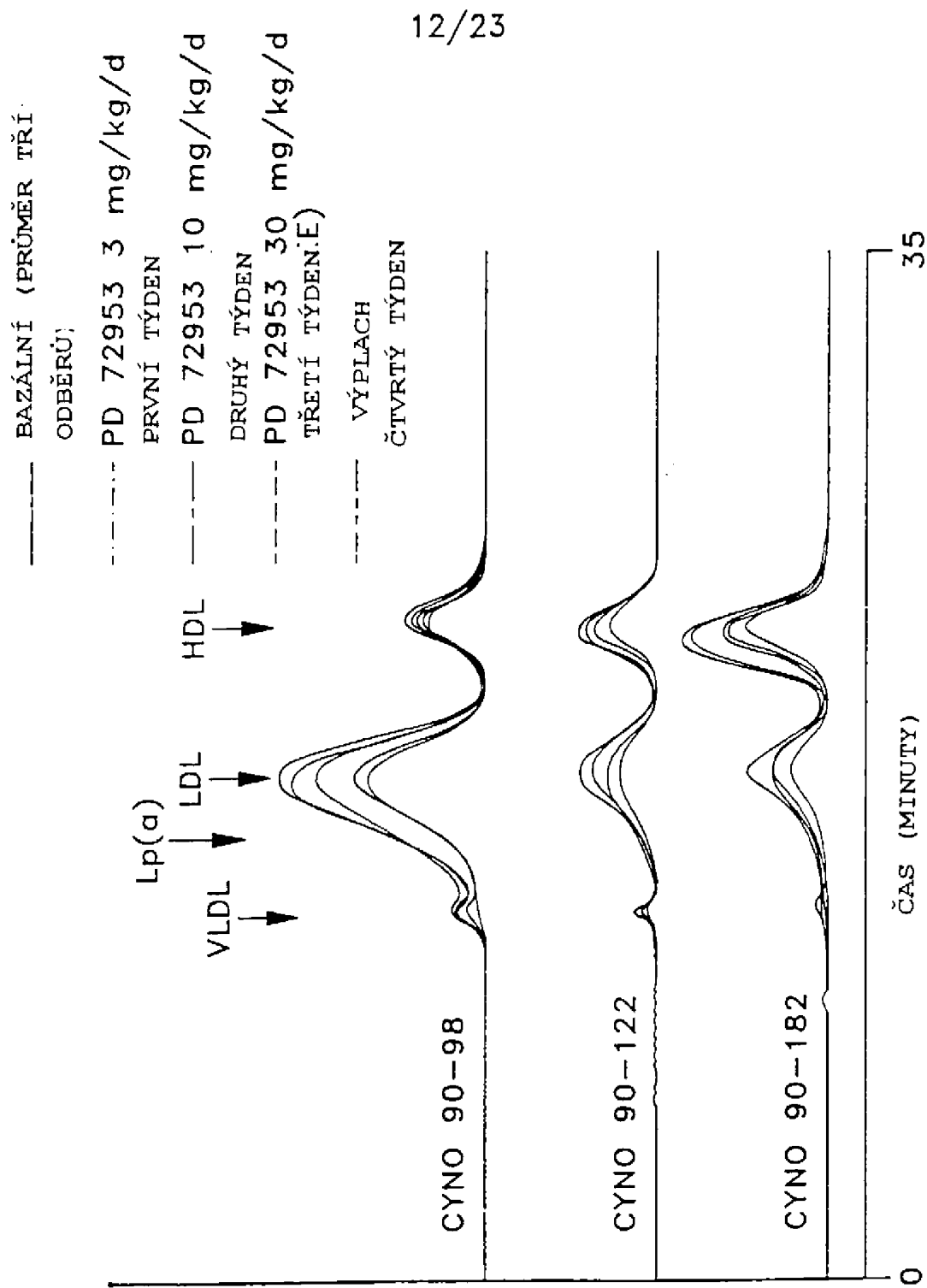
11/23

Obr. 3G



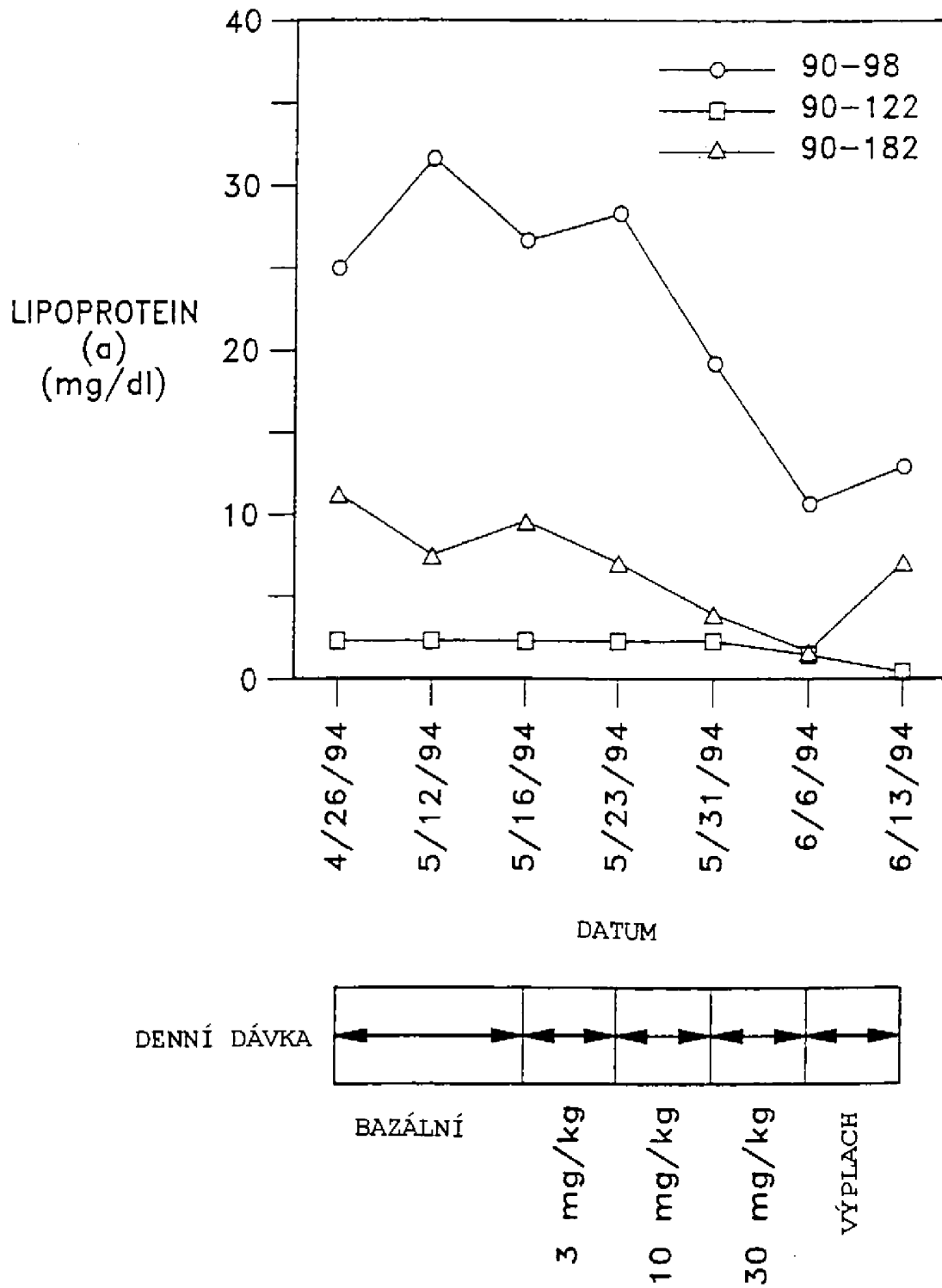
Obr. 4

OD 490
CELKOVÝ CHOLESTEROL)



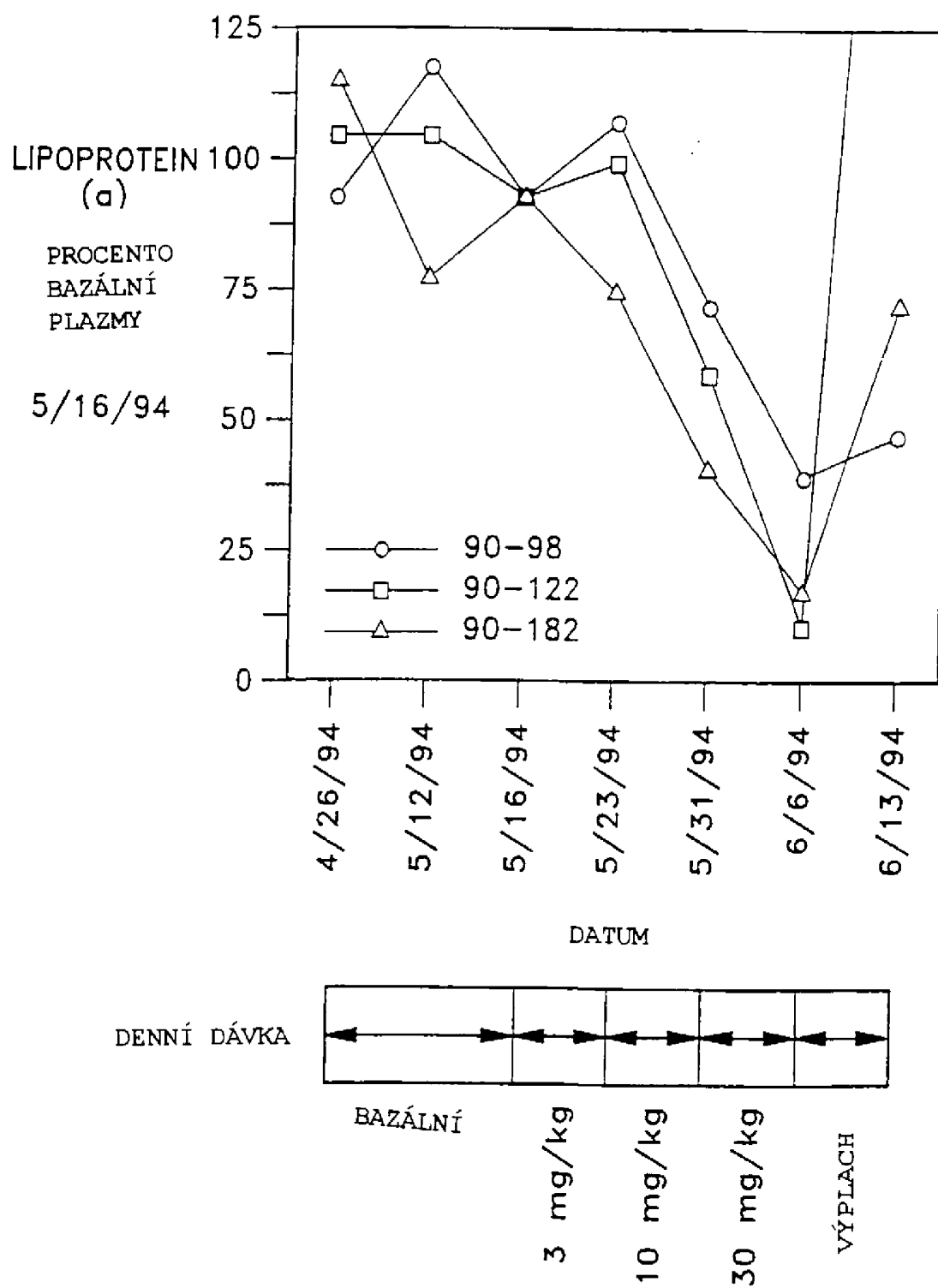
13/23

Obr. 5A

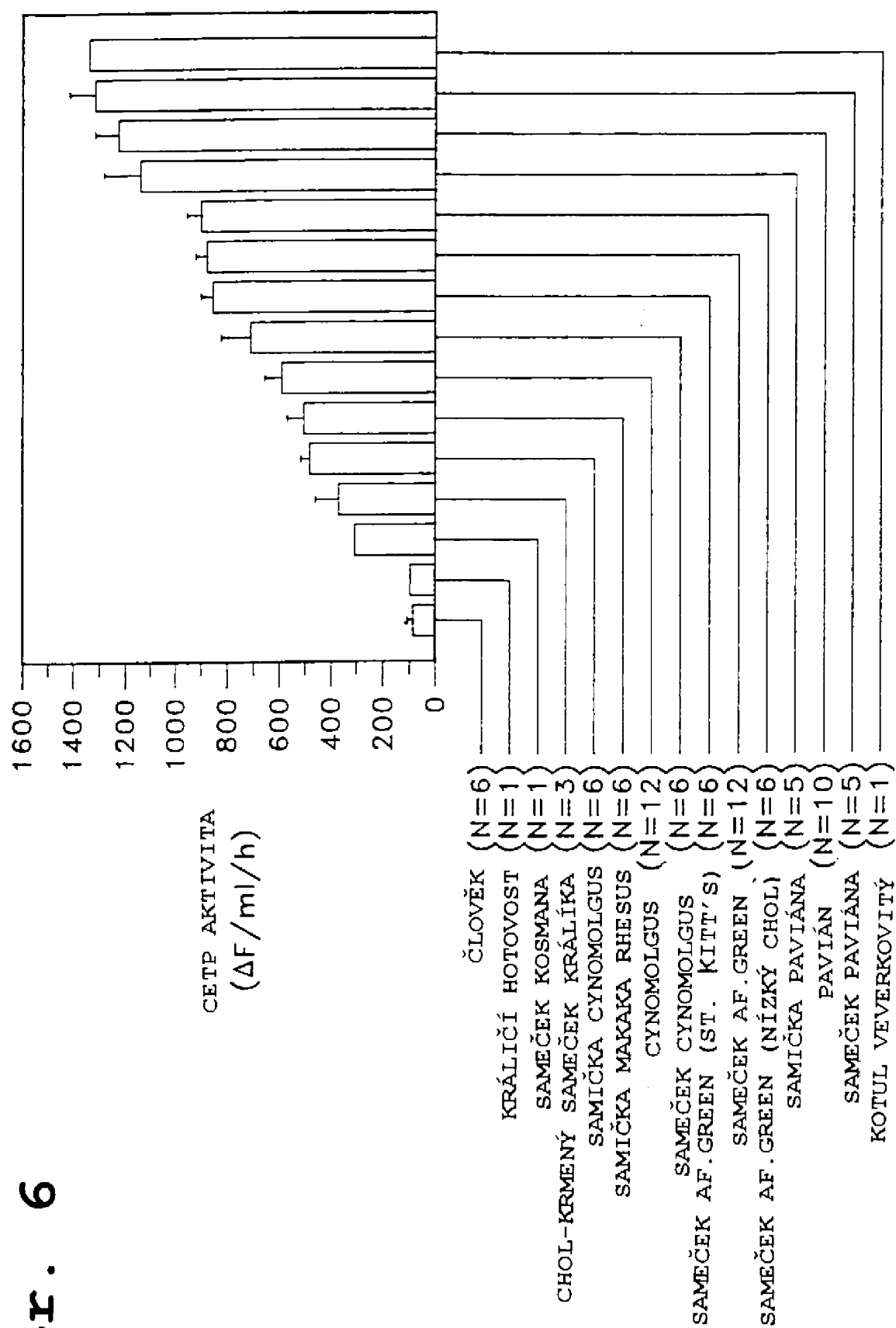


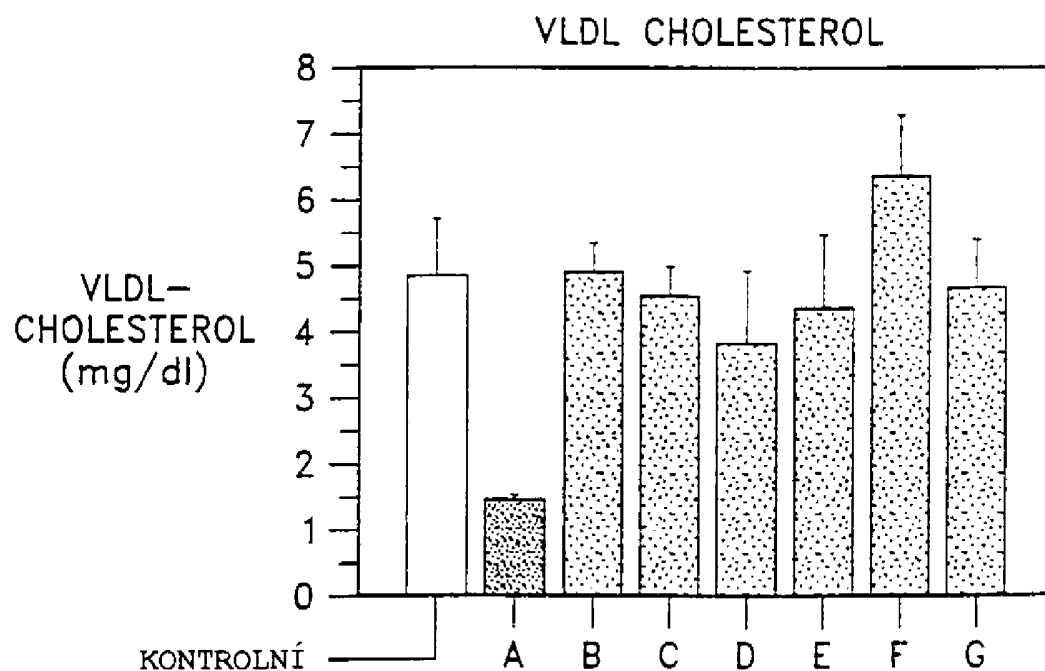
14/23

Obr. 5B



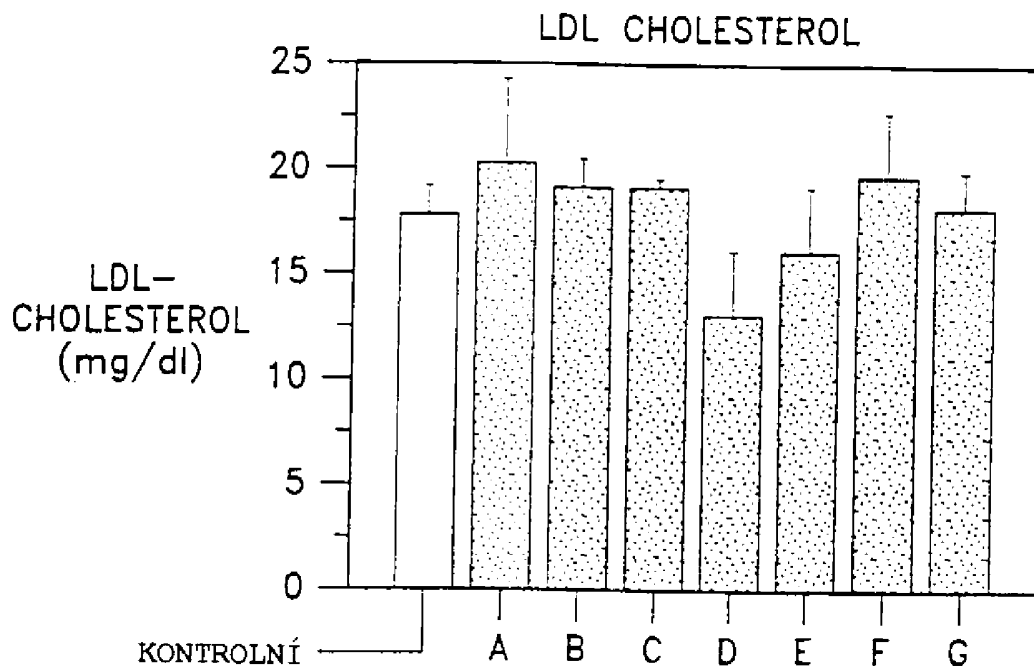
Obr. 6



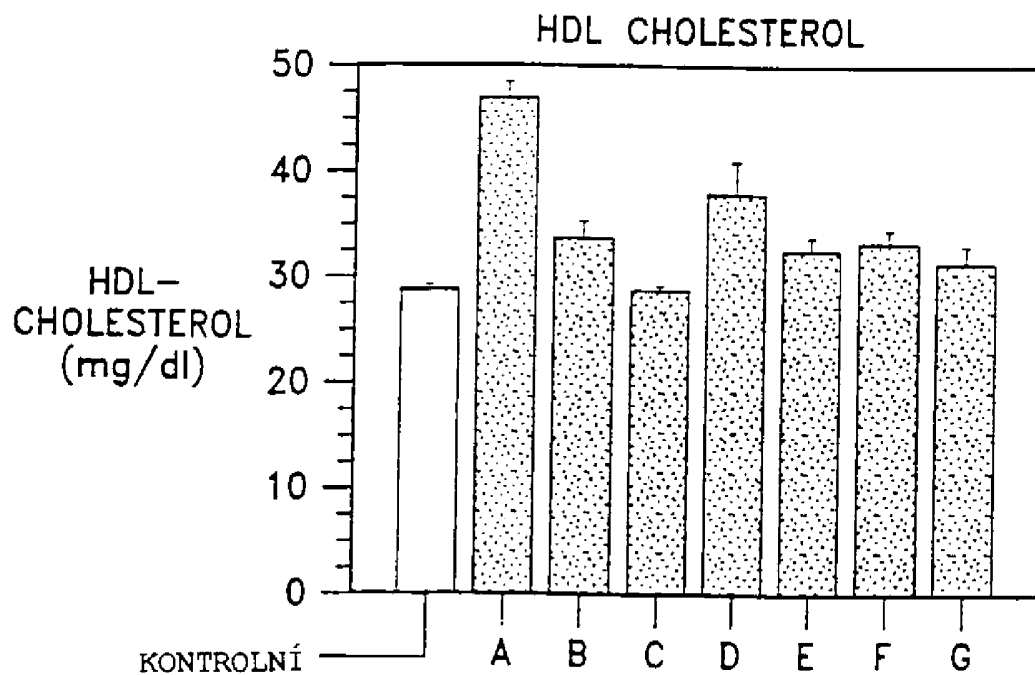


17/23

Obr. 7C

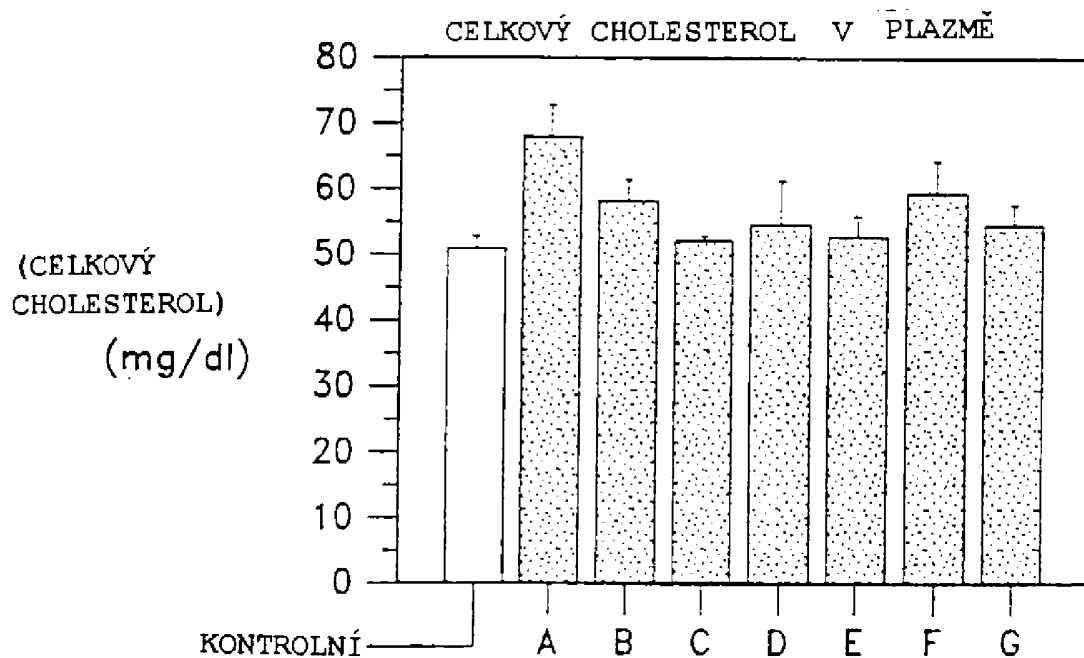


Obr. 7D

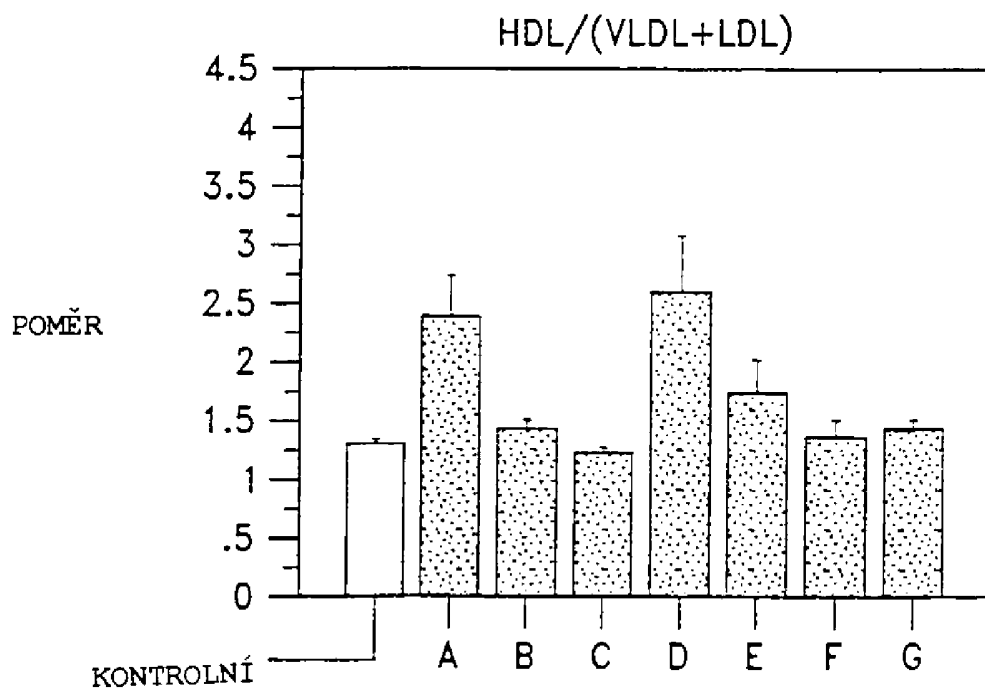


18/23

Obr. 7E

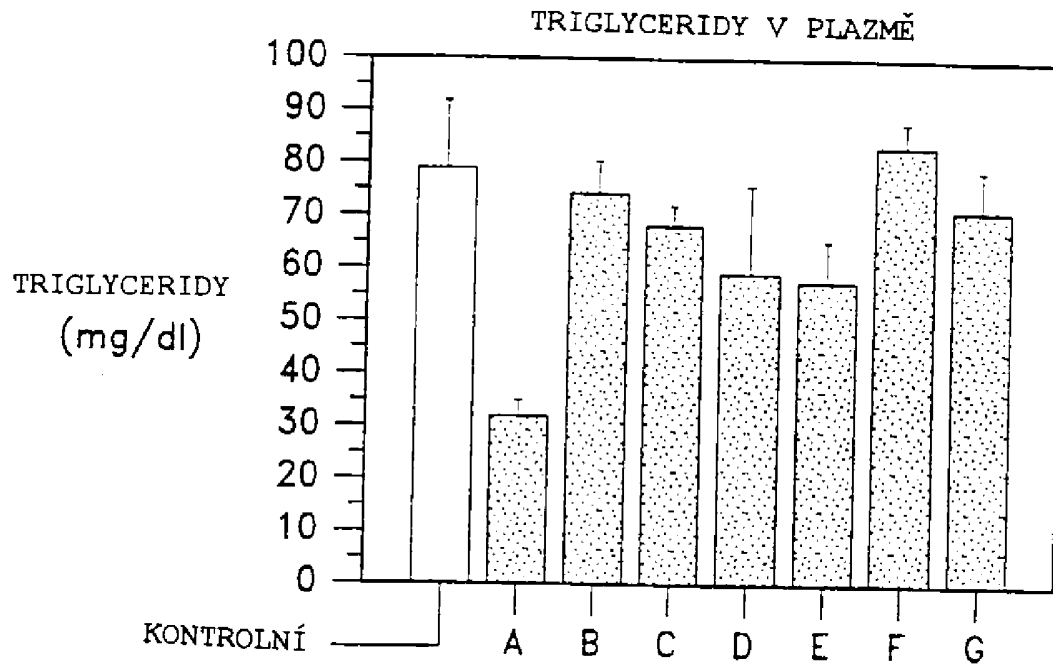


Obr. 7F

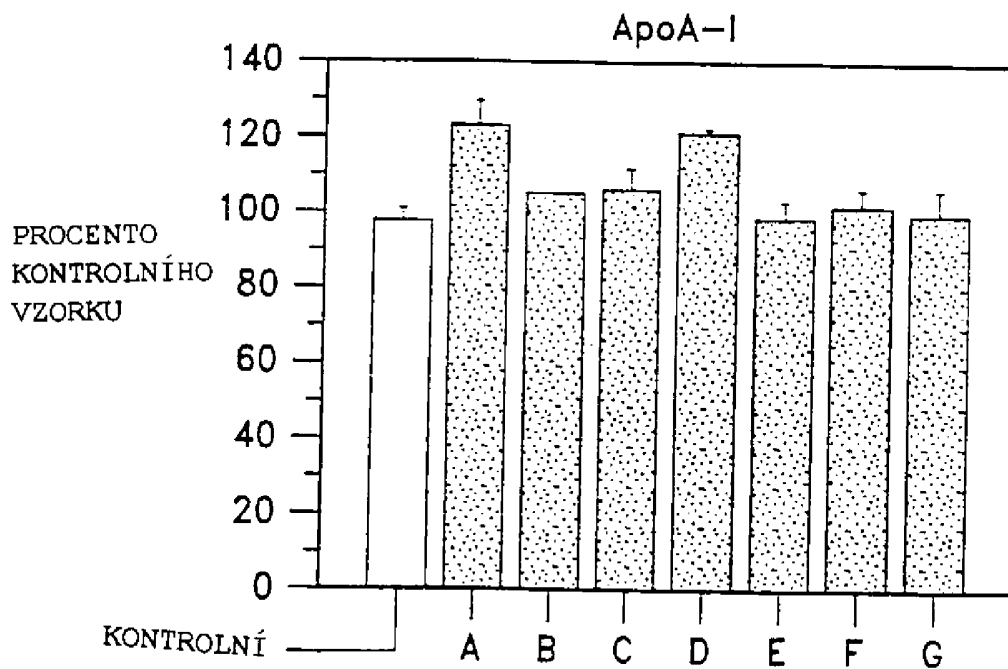


19/23

Obr. 7G

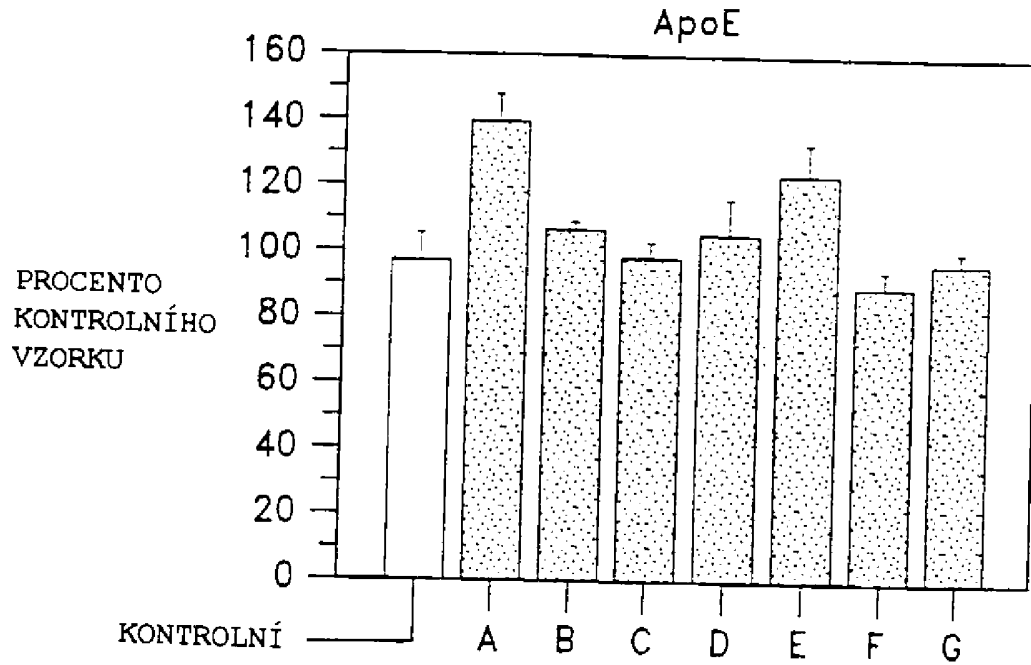


Obr. 7H

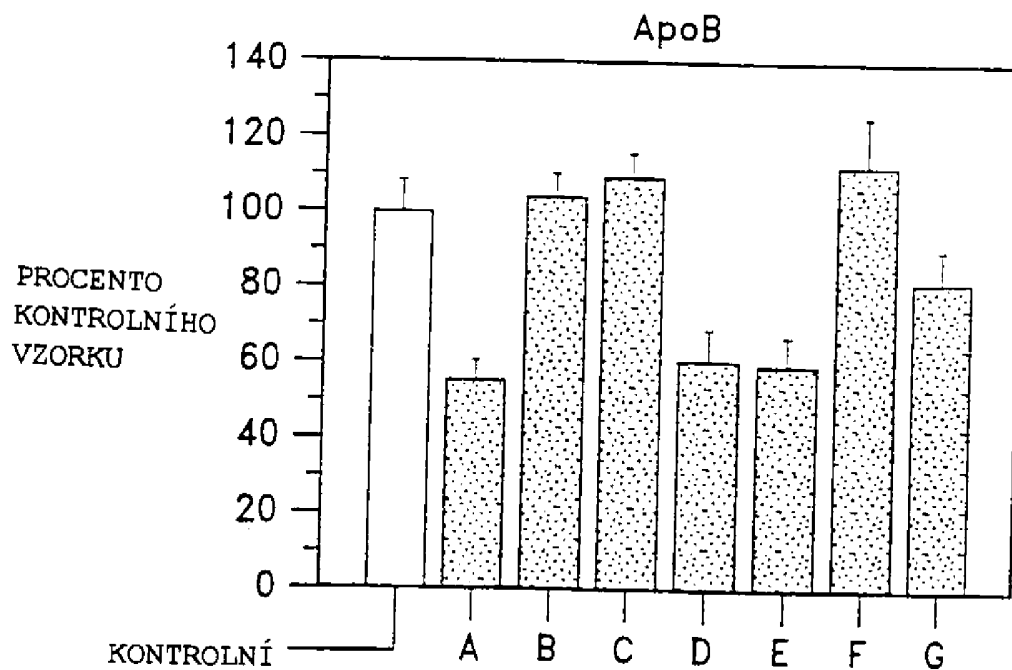


20/23

Obr. 7I

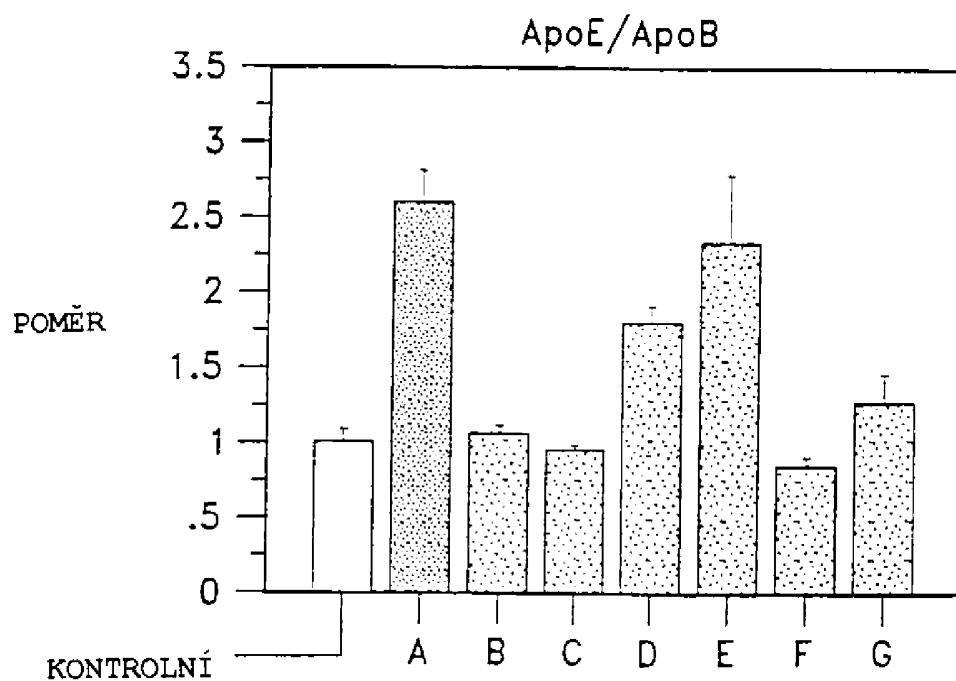


Obr. 7J

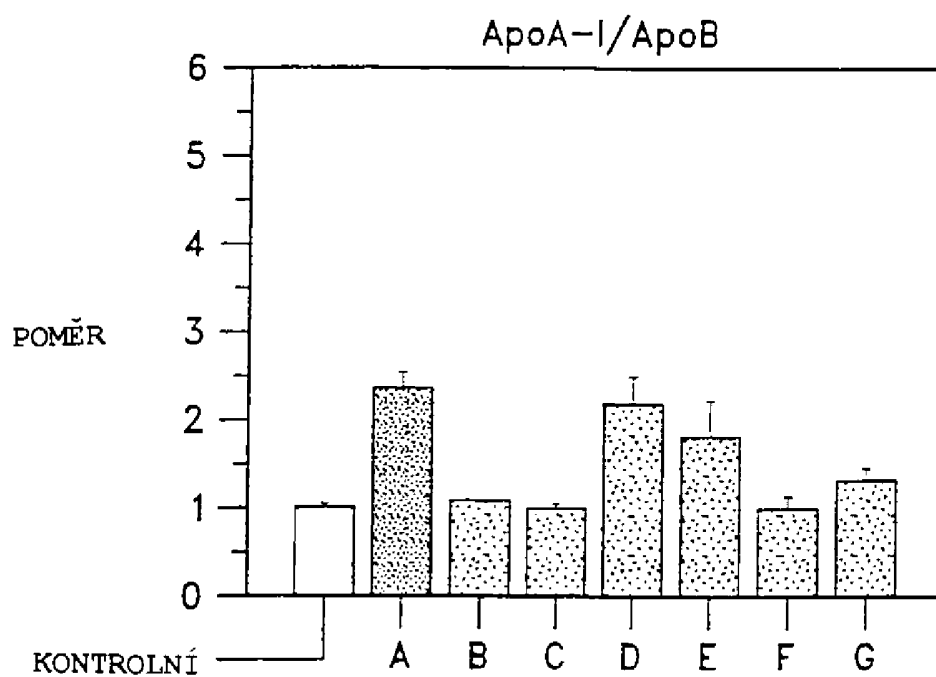


21/23

Obr. 7K

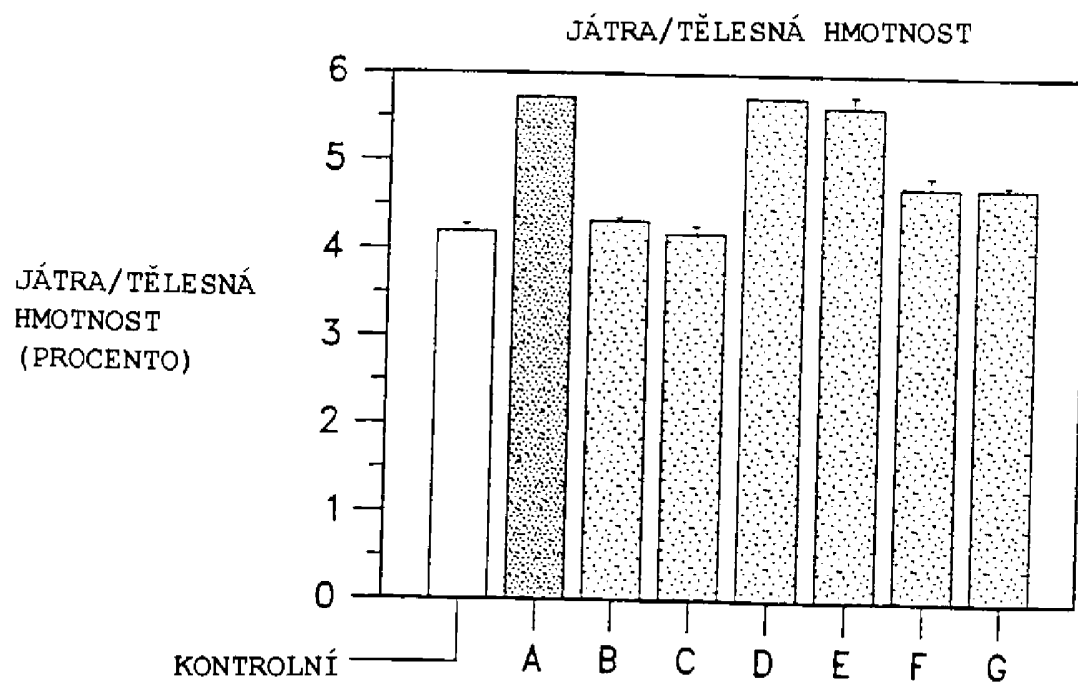


Obr. 7L



22/23

Obr. 7M



Obr. 8

