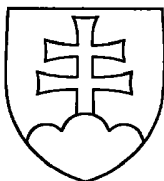


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 17.07.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 195414/1997
(32) Dátum priority: 22.07.1997
(33) Krajina priority: JP
(40) Dátum zverejnenia: 18.01.2001
(86) Číslo PCT: PCT/JP98/03226, 17.07.1998

(21) Číslo dokumentu:

26-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 31/18
A 61K 31/38
A 61K 31/405
A 61K 31/41
A 61K 31/42
C 07D 263/32
C 07D 333/18
C 07D 333/34
C 07D 403/12
C 07D 409/04
C 07D 13/04
// C 07D 209/20
C 07D 257/04

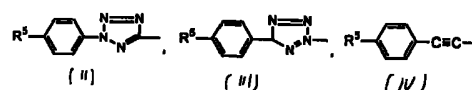
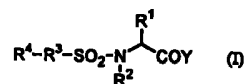
(71) Prihlasovateľ: SHIONOGI and CO., LTD., Osaka-shi, Osaka, JP;

(72) Pôvodca vynálezu: Kurihara Hidetake, Bunkyo-ku, Tokyo, JP;
Watanabe Fumihiko, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka, JP;
Tamura Yoshinori, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka, JP;
Sinosaki Toshihiro, Toyonaka-shi, Osaka, JP;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Prostriedok na liečbu alebo prevenciu glomerulopatie**

(57) Anotácia:
Prostriedok na liečbu alebo prevenciu glomerulopatie obsahuje ako aktívnu zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I), kde R¹ a R² každý nezávisle predstavuje vodíkový atóm, výhodne substituovaný krátkym alkylom alebo výhodne substituovaný aralkylovou skupinou, R³ je 1,4-fenylén alebo 2,5-tiofendiyl, R⁴ je skupina reprezentovaná niektorým zo všeobecných vzorcov (II), (III) a (IV), kde R⁵ je vodíkový atóm, výhodne substituovaný aminoskupinou, a Y je NHOH alebo OH, jej opticky aktívne izoméry, farmaceuticky prijateľné soli alebo jej hydráty.



PROSTRIEDOKOK NA LIEČBU ALEBO PREVENVIU GLOMERULOPATIE

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka prostriedku na liečbu alebo prevenciu glomerulopatie, najmä glomerulonefritídy a diabetickej nefropatie s vyšším antiproteínovým účinkom, zlúčenín s lepšou inhibičnou aktivitou pre typ IV kolagenázy a antiproteínovým účinkom a prostriedku na liečbu a prevenciu, ktorý tieto látky obsahuje.

Doterajší stav techniky

Glomerulus je vytváraný epitelovými bunkami, mezangiálnymi bunkami, endoteliálnymi bunkami a epitelovými bunkami Bowmanových kapsúl. Glomerus filtruje krv a produkuje glomerulárny filtrát, ktorý obsahuje v podstate rovnaké komponenty ako plazma a ktoré majú molekulovú hmotnosť 10000 alebo menej. Všeobecne, filtrácia je kontrolovaná tak, aby sa do moču odfiltrovali základné substancie, ktoré sú v krvi, najmä proteínové sérum.

Poškodenie glomerula zapríčiňuje rast mezangiálnych buniek, ktoré sú jednou zo zložiek glomerovaných buniek a rozširujú sa na vedľajšiu extrabunkovú matricu, čo vedie k zvýšeniu množstva močového proteínového exkrétu. Je známe, že zvýšenie proteínového exkrétu ďalej znižuje renálna funkcia, čo má za následok, že glomerulopatia poškodzuje renálne tubuly. Z toho dôvodu očakávaná inhibícia močového proteínového exkrétu vedie k zlepšeniu rôznych chorôb, ktoré súvisia s glomerulopatiou. Takéto poškodenie nie je odvodené iba od primárnej choroby, ale taktiež od systémových chorôb, ako je cukrovka. Zahájenie a vývoj mechanizmus zostáva neistý a nie je zistená základná metóda na liečenie.

Prezentované liečiacie metódy, symptomatické terapie sú preferované, ale majú mnoho problémov. Napríklad, imunosopresanty sú používané pre pacientov s nefritídou, pretože mnoho typov nefritídy je spôsobených imunologickým mechanizmom, ale nefrotoxicita je spôsobená predĺženým podávaním. Hoci taktiež steroidy sú podávané pacientovi s nefritídou, nejaké typy nefritíd sú proti nim odolné. V poslednom čase sa preukázalo, že enzýmové inhibítory konvertujúce angiotenzín

(antihypertenzívne činidlá) sú užitočné na nefritídu. Sú požadované liečivá na nefritídu bez hypotenzívnych účinkov.

Podľa toho, farmakoterapia glomerulopatie bola v pokusnom a chybnom štádiu. Liečba glomerulopatie je uskutočňovaná ťažšie, čo je spôsobené tým, že príčina glomerulopatie nie je celkom podobná a úplný priebeh klinického rozdielu nemôže byť ľahko vypátraný.

Inými liečivými činidlami pre nefritídu, ako sú vyššie uvedené liečivá, sú zlúčeniny opísané v JP-A-9-87176.

Podobné zlúčeniny uvedené v predkladanom vynáleze sú uvedené vo WO97/27174, EPO757984 A1, EPO757037 A2, WO97/44315, WO97/44315, WO96/00214, WO95/35276 a WO97/05865.

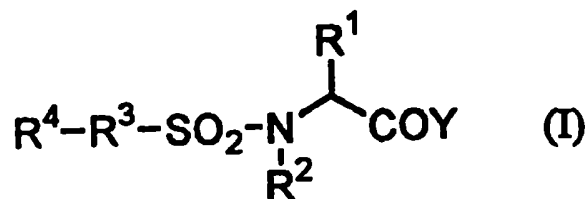
Podstata vynálezu

Vo vyššie uvedených situáciách, tvorcovia predkladaného vynálezu majú štúdie liečiva, ktoré môžu inhibovať zahájenie a vývoj glomerulopatie, rovnako ako glomerulonefritídy a diabetickej nefropatie alebo zvyšovanie močového proteínového exkrétu.

Tvorcovia predkladaného vynálezu vychovali krysy s glomerulopatiou, ktoré mali močový proteín kvôli použitiu nefritogénnej protilátky a hľadali zlúčeninu inhibujúcu iniciáciu a vývoj poškodenia vybraných krýs. V závere, tvorcovia predkladaného vynálezu zistili, že niektoré sulfonamidové deriváty inhibujú iniciáciu a vývoj glomerulopatie, najmä glomerulonefritídy a diabetickej nefropatie inhibícou proteínového extraktu a že sú použiteľné na liečbu alebo prevenciu.

Predkladaný vynález sa týka i) až xxxiv) uvedených nižšie.

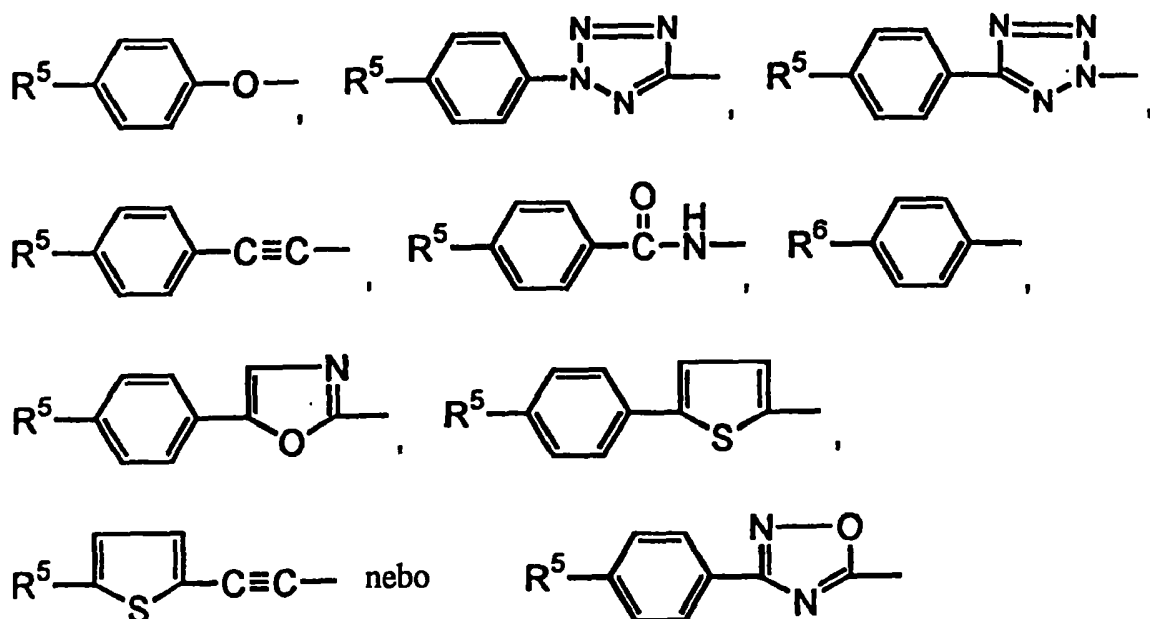
- i) prostriedok na liečbu alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I :



kde R^1 a R^2 sú každý nezávisle vodíkový atóm, výhodne substituovaný krátkym alkylom, výhodne substituovaný arylom, výhodne substituovaný aralkylom, výhodne substituovaný heteroarylom alebo výhodne substituovaný heteroarylalkylom

R^3 je 1,4-fenylén alebo 2,5-tioféndiyl ;

R^4 je substituent všeobecného vzorca:

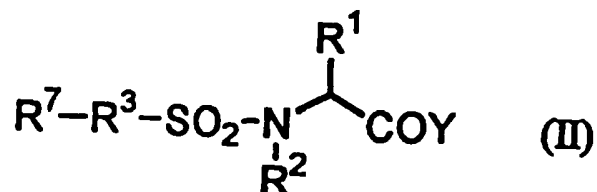


kde R^5 je atóm vodíka, hydroxyskupina, výhodne substituovaný krátkou alkyloxyskupinou, merkpto, krátkou alkyltioskupinou, cykloalkylom, halogénom, karboxyskupinou, krátkym alkyloxykarbonylom, nitroskupinou, kyanoskupinou, krátkym haloalkylom, aryloxyskupinou, výhodne substituovanou aminoskupinou, guanidinoskupinou, výhodne substituovanou krátkym alkylom, krátkym alkenylom, krátkym alkinylom, acylom, acyloxyskupinou, $-CONR^A R^B$, $-A(R^C)COR^D$ (kde R^A , R^B a R^C sú rovnaké alebo rôzne, vybrané zo skupiny obsahujúcej atóm vodíka, krátky alkyl alebo aralkyl; R^D je krátky alkyl, aryl a aralkyl), výhodne substituovaný nearomatickou heterocyklickou skupinou alebo výhodne substituovaný heteroarylom;

R^6 je výhodne substituovaný krátkym alkylom, cykloalkylom, krátkou alkyloxyskupinou, halogénom, krátkou alkyltioskupinou, výhodne substituovanou aminoskupinou, karboxyskupinou, krátkym alkyloxykarbonylom, aryloxyskupinou, fenylom, výhodne substituovaným nearomatickou heterocyklickou skupinou alebo výhodne substituovaným heteroarylom; a

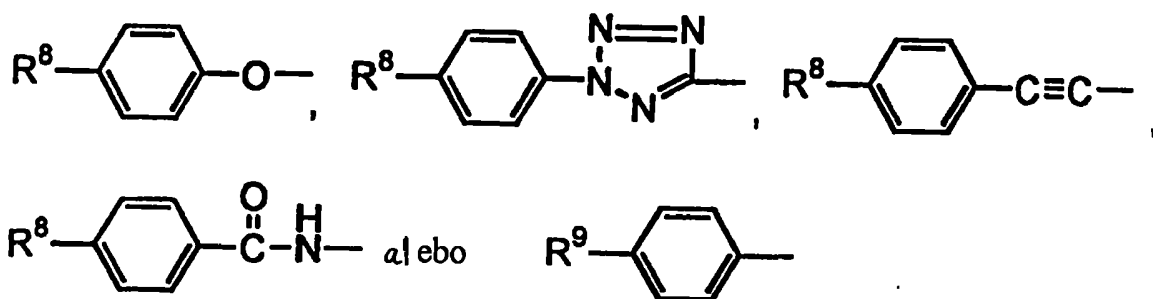
Y je NHOH alebo OH, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

- ii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca II:



kde R^1 , R^2 a R^3 sú definované vyššie ;

R^7 je substituent všeobecného vzorca

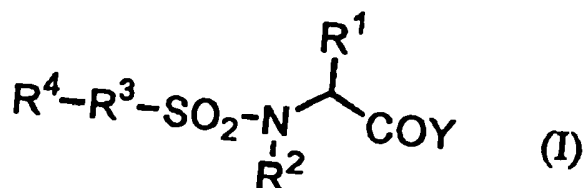


kde R^8 je vodíkový atóm, hydroxyskupina, krátka alkyloxyskupina, merkaptoskupina, krátka alkyltioskupina, cykloalkyl, halogén, karboxyskupina, krátka alkyloxykarbonylskupina, nitroskupina, kyanoskupina, krátka haloalkyl, aryloxyskupina, výhodne substituovaný aminoskupinou, guanidinoskupina, výhodne substituovaná krátkym alkylom, krátkym alkenylom, krátkym alkynylom, alkanoylom, acyloxyskupinou alebo výhodne substituovaná heteroarylom ;

R^9 je výhodne substituovaná krátkym alkylom, cykloalkylom, karboxyskupinou, krátkym alkyloxykarbonylom, aryloxyskupinou alebo fenylom; a

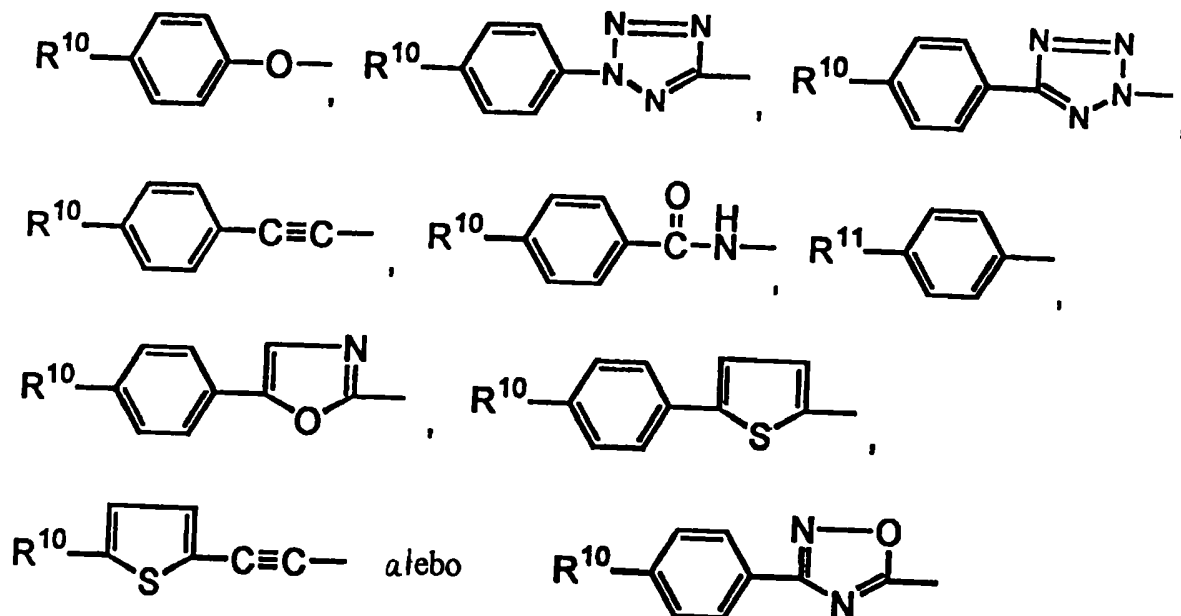
Y je NHOH alebo OH, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

- iii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I:



kde R^1 , R^2 a R^3 sú definované vyššie ;

R^4 je substituent všeobecného vzorca :

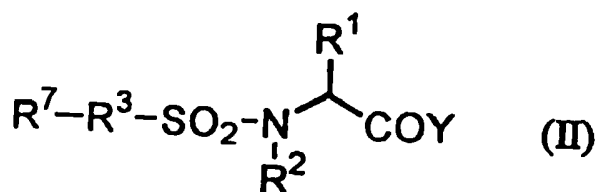


kde R^{10} je vodíkový atóm, výhodne substituovaný krátkou alkyloxyskupinou, krátkou alkyltioskupinou, halogénom, výhodne substituovaným aminoskupinou, výhodne substituovaný krátkym alkylom alebo výhodne substituovaný nearomatickou heterocyklickou skupinou;

R^{11} je výhodne substituovaný krátkym alkylom, krátkou alkyltioskupinou, halogénom, výhodne substituovaný aminoskupinou, fenylom, výhodne substituovaný nearomatickou heterocyklickou skupinou alebo výhodne substituovaný heteroarylom a

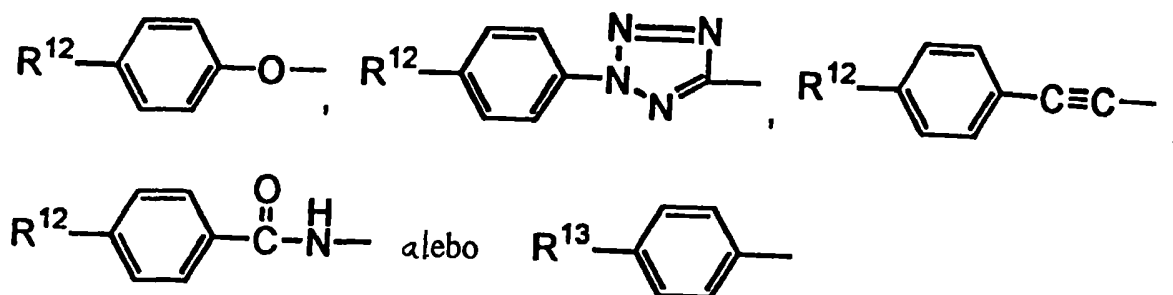
Y je NHOH alebo OH, jeho opticky aktívne substancie, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

iv) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca II :



kde R^1 , R^2 a R^3 sú definované vyššie ;

R^7 je substituent všeobecného vzorca :

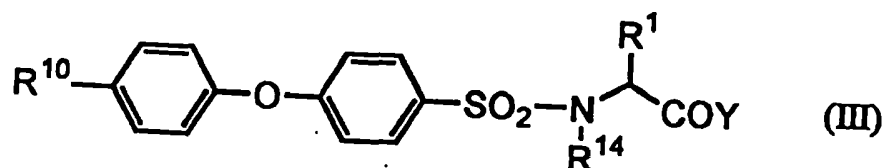


kde R^{12} je vodíkový atóm, halogén, nitroskupina, výhodne substituovaný krátkym alkylom, krátkou alkyloskupinou alebo krátkou alkyltioskupinou ;

R^{13} je výhodne substituovaný krátkym alkylom alebo fenylom ; a

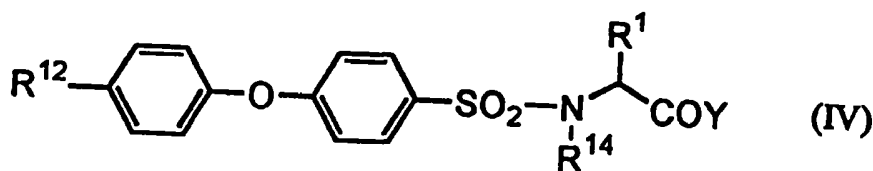
Y je NHOH alebo OH, jeho opticky aktivna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

- v) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca III :



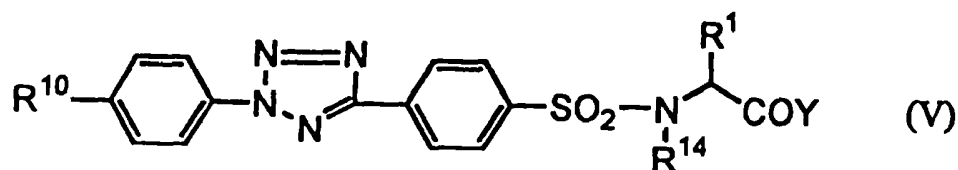
kde R^1 , R^{10} a Y sú definované vyššie; a R^{14} je vodíkový atóm alebo krátky alkyl, jeho opticky aktivna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

- vi) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca IV :



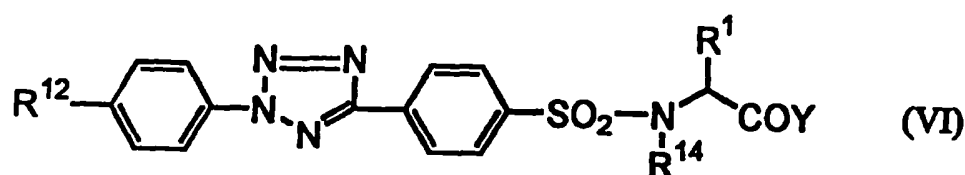
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktivna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

- vii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca V :



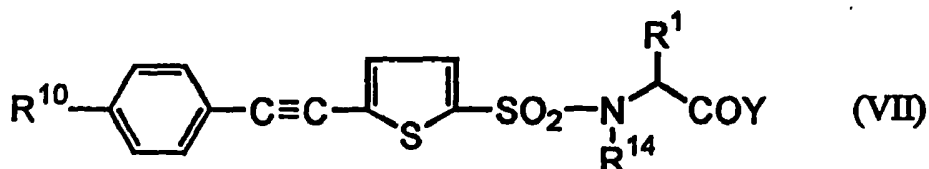
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceutická prijateľná soľ alebo jej hydráty.

viii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca VI :



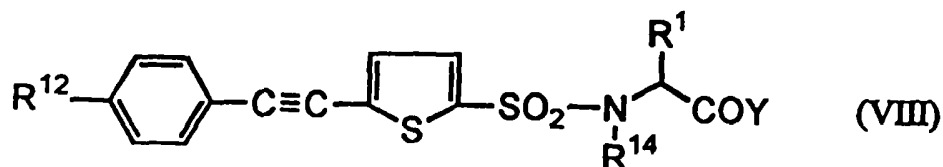
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

ix) Prostriedok na liečenie alebo prevencie glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca VII :



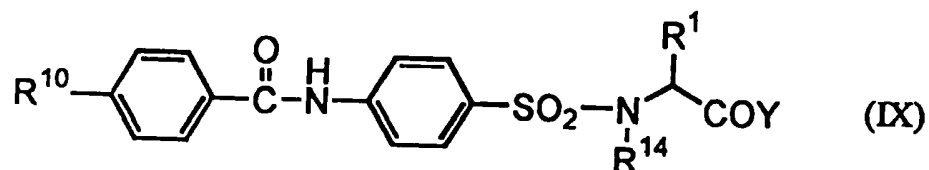
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

x) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca VIII :



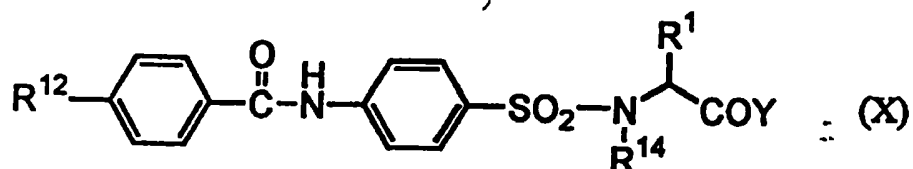
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xi) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca IX :



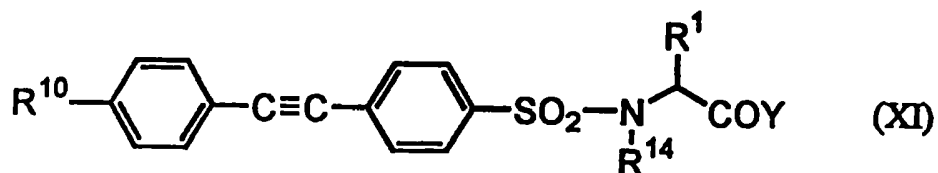
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca X :



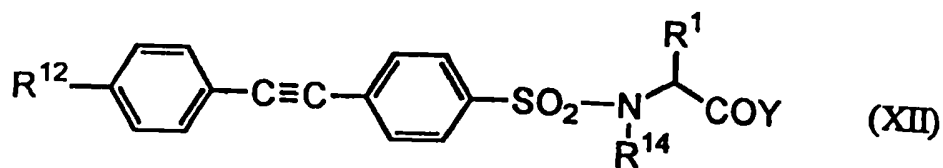
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xiii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca XI :



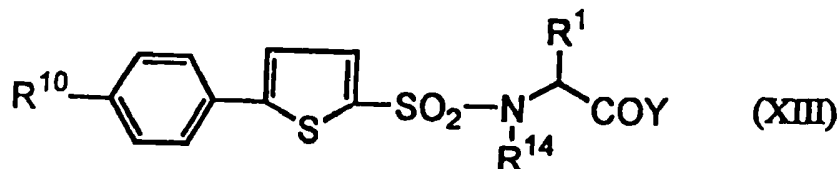
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xiv) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca XII :



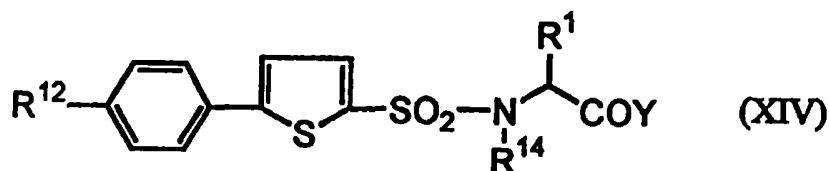
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xv) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca XIII :



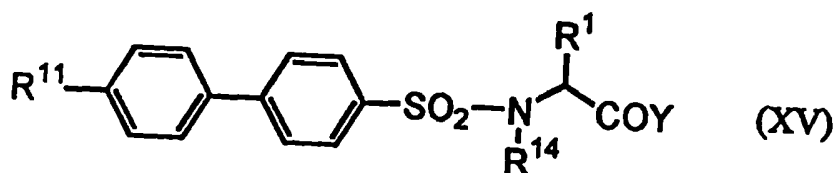
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xvi) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca XIV :



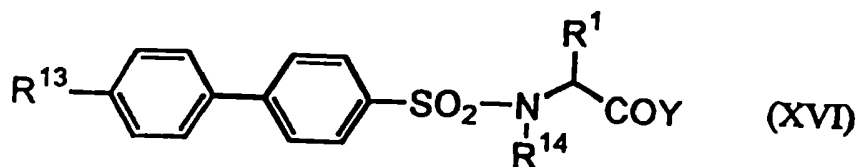
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xvii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca XV :



kde R^1 , R^{11} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej deriváty.

xviii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca XVI :



kde R^1 , R^{13} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xix) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie získaný z nejakého vyššie uvedeného i) až xviii), kde R^1 je vodíkový atóm, metyl, i-propyl, i-butyl, výhodne substituovaný benzylom, výhodne substituovaný 3-indolylmetylom alebo fenylaminokarbonylmetylom.

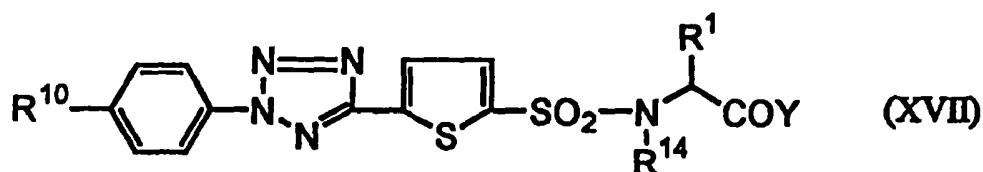
xx) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie získaný z nejakého vyššie uvedeného i) až xviii), kde R^1 je i-propyl, benzyl alebo 3-indolyl metyl.

xxi) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie získaný z nejakého vyššie uvedeného i) až xx), kde R^2 a R^{14} sú vodíkové atómy.

xxiii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie získaný z nejakého vyššie uvedeného i) až xxii), kde glomerulopatiou je glomerulonefritida.

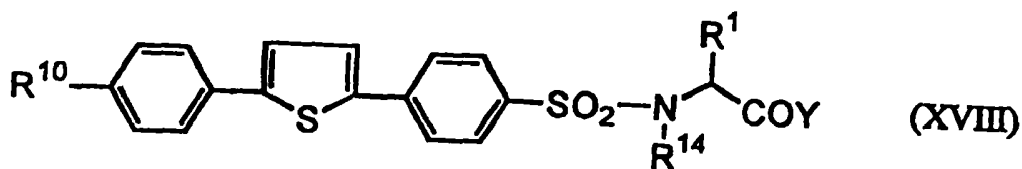
xxiv) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie získaný z nejakého vyššie uvedeného i) až xxii), kde glomerulopatiou je diabetická nefropatia.

xxv) Zlúčenina všeobecného vzorca XVII :



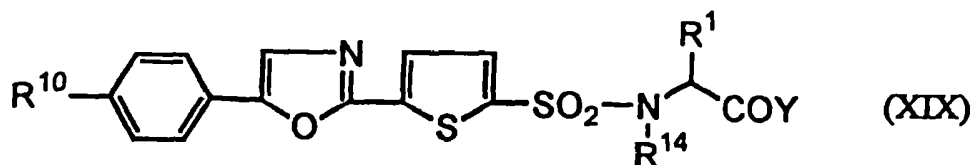
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xxvi) Zlúčenina všeobecného vzorca XVIII :



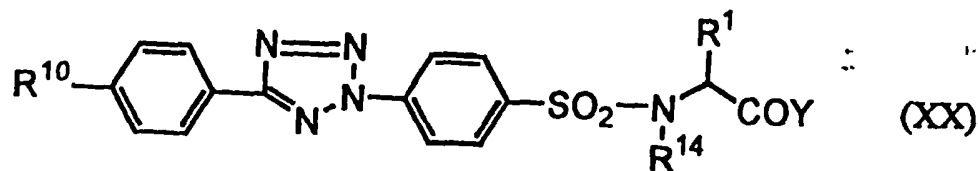
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xxvii) Zlúčenina všeobecného vzorca XIX :



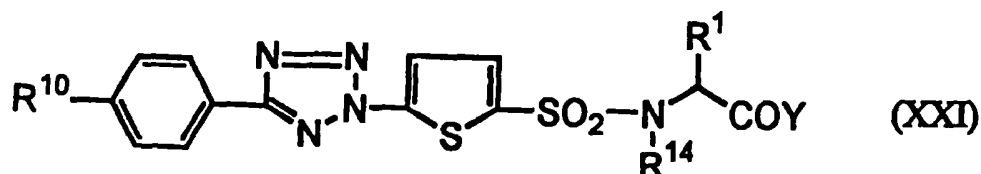
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xxviii) Zlúčenina všeobecného vzorca XX :



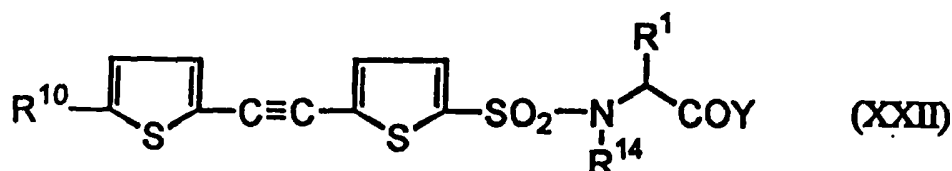
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xxix) Zlúčenina všeobecného vzorca XXI :



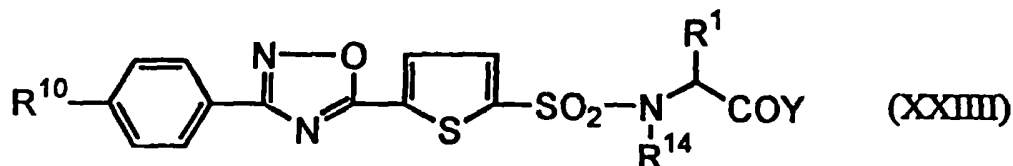
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xxx) Zlúčenina všeobecného vzorca XXII :



kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xxxi) Zlúčenina všeobecného vzorca XXIII :



kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

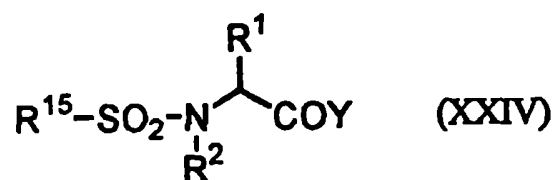
xxxii) Farmaceuticky prostriedok obsahujúci zlúčeninu získanú z nejakého vyššie uvedeného xxv) až xxxi).

xxxiii) Prostriedok na inhibíciu matrice metaloproteinázy obsahujúci zlúčeninu získanú z nejakého vyššie uvedeného xxv) až xxxi).

xxxiv) Prostriedok na inhibíciu kolagenázy typu IV obsahujúci zlúčeninu získanú z nejakého vyššie uvedeného xxv) až xxxi).

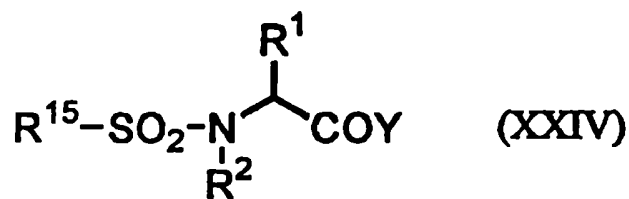
xxxv) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu získanú z nejakého vyššie uvedeného xxv) až xxxi).

xxxvi) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca XXIV :



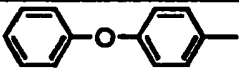
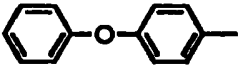
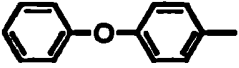
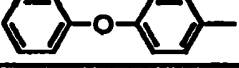
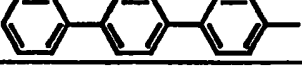
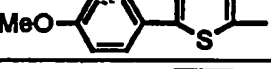
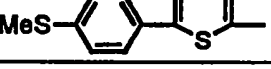
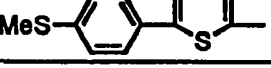
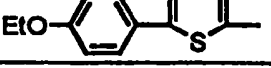
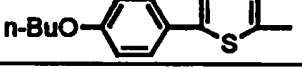
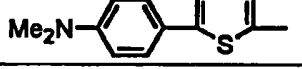
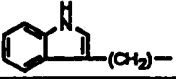
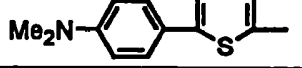
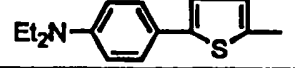
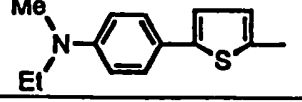
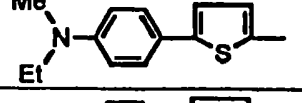
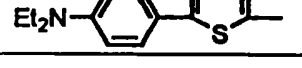
kde kombinácia každého substituentu je reprezentovaná nižšie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

xxxvii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca XXIV :

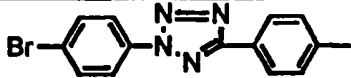
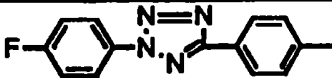
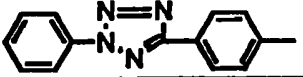
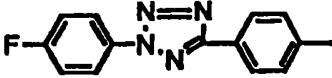
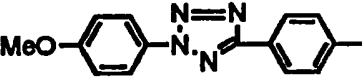
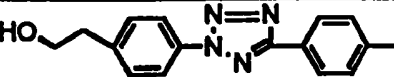
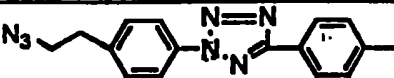
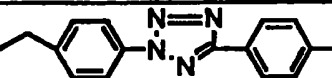
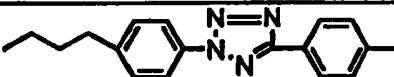
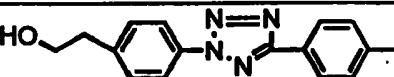
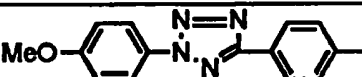
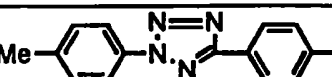
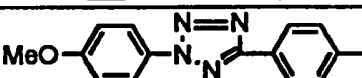
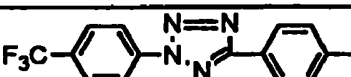
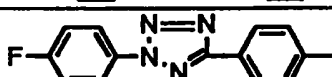
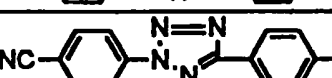
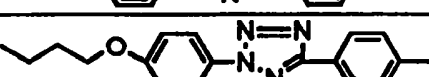
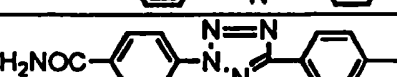


kde kombinácia každého substituentu je reprezentovaná nižšie, jeho opticky aktívna substancia, ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo hydráty.

Tabuľka 1

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁶
1	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
2	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	Me	
3	OH		H	
4	NHOH		H	
5	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
6	OH	PhCH ₂ -	H	
7	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
8	OH		H	
9	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
10	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
11	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
12	OH	PhCH ₂ -	H	
13	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
14	OH		H	
15	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
16	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
17	OH	PhCH ₂ -	H	
18	OH	PhCH ₂ -	H	

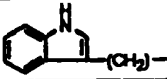
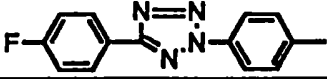
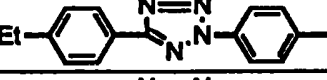
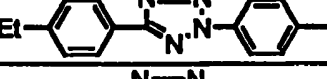
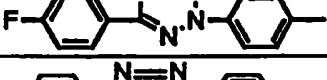
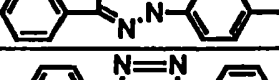
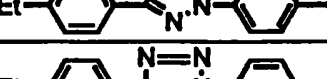
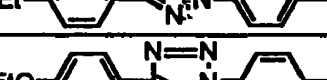
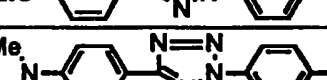
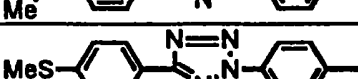
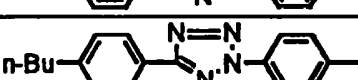
Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
19	OH	CH ₃ -	H	
20	OH	PhCH ₂ -	H	
21	OH	PhCH ₂ -	H	
22	OH	CH ₃ -	H	
23	OH	PhCH ₂ -	H	
24	OH	CH ₃ -	H	
25	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
26	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
27	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
28	OH	H	H	
29	OH	H	H	
30	OH		H	
31	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
32	OH	PhCH ₂ -	H	
33	NHOH	PhCH ₂ -	H	
34	OH	PhCH ₂ -	H	
35	OH		H	
36	OH		H	
37	OH		H	

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
38	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
39	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
40	OH	 -	H	
41	OH	PhCH ₂ -	H	
42	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
43	OH	PhCH ₂ -	H	
44	OH	PhCH ₂ -	H	
45	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
46	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
47	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
48	OH	PhNHCO(CH ₂) ₂ -	H	
49	OH	PhCH ₂ -	H	
50	OH	PhCH ₂ -	H	
51	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
52	OH	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	H	
53	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
54	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
55	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	

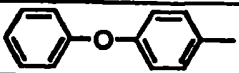
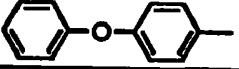
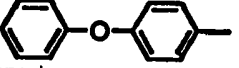
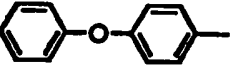
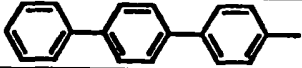
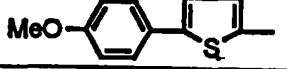
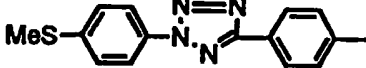
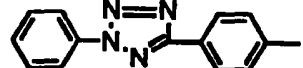
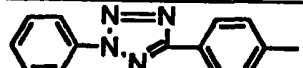
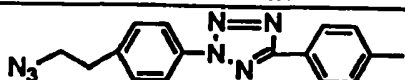
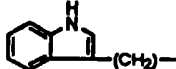
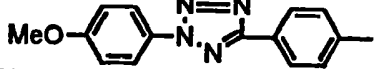
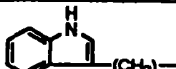
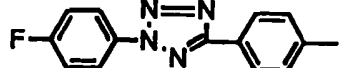
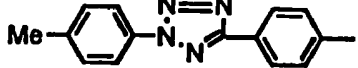
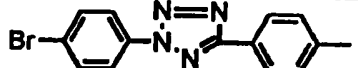
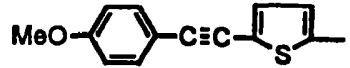
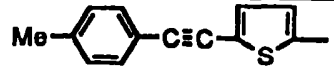
Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
56	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
57	OH	CH ₃ -	H	
58	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
59	OH	MeS-CH ₂ CH ₂ -	H	
60	OH	4-OH-Ph-	H	
61	OH	PhCH ₂ -	H	
62	OH	PhCH ₂ -	H	
63	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
64	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
65	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
66	OH	PhCH ₂ -	H	
67	OH	PhCH ₂ -	H	
68	OH		H	
69	OH		H	
70	NHOH		H	
71	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
72	NHOH		H	
73	OH		H	

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁶
74	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
75	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
76	OH		H	
77	OH	PhCH ₂ -	H	
78	OH		H	
79	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
80	NHOH		H	
81	OH		H	
82	OH		H	
83	OH		H	
84	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
85	OH	PhCH ₂ -	H	
86	OH		H	
87	OH	PhCH ₂ -	H	
88	OH		H	
89	NHOH		H	
90	OH		H	
91	OH		H	
92	OH		H	

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
93	OH	PhCH ₂ -	H	
94	OH	PhCH ₂ -	H	
95	OH	PhCH ₂ -	H	
96	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
97	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
98	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
99	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
100	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
101	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
102	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
103	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
104	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
105	OH	PhCH ₂ -	H	
106	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
107	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
108	OH	PhCH ₂ -	H	
109	OH		H	
110	OH	PhCH ₂ -	H	

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
111	OH		H	
112	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
113	OH	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	H	
114	OH	CH ₃ -	H	
115	OH	PhCH ₂ -	H	
116	OH	H	H	
117	OH	CH ₃ -	H	
118	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
119	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
120	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
121	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	

Tabuľka 2

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
1	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
2	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	Me	
3	OH		H	
4	NHOH		H	
5	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
6	OH	PhCH ₂ -	H	
7	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
31	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
32	OH	PhCH ₂ -	H	
33	NHOH	PhCH ₂ -	H	
34	OH	PhCH ₂ -	H	
35	OH		H	
36	OH		H	
37	OH		H	
38	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
39	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
63	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
64	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
65	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
66	OH	PhCH ₂ -	H	
67	OH	PhCH ₂ -	H	
68	OH		H	
69	OH		H	
70	NHOH		H	
71	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
72	NHOH		H	
88	OH		H	
89	NHOH		H	
90	OH		H	
91	OH		H	
92	OH		H	
93	OH	PhCH ₂ -	H	
94	OH	PhCH ₂ -	H	

xxxviii) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie získaný z nejakého vyššie uvedeného xxxv), kde glomerulopatia je glomerulonefritída.

xxxix) Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie získaný z nejakého vyššie uvedeného xxxv) až xxxvii), kde glomerulopatia je diabetická nefropatia.

Spolu vhodné vyššie uvedené zlúčeniny s vyššou aktivitou na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, sú uvedené nižšie.

Zlúčenina číslo : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 44, 48, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 73, 81, 82, 84, 86, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 113, 114, 115, 119, 120 a 121.

Vhodnejšie zlúčeniny sú čísla : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 51, 54, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 80, 82, 84, 86, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 101, 108, 112, 113, 115, 119, 120 a 121.

Najvhodnejšie zlúčeniny sú čísla : 1, 2, 4, 7, 9, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 31, 33, 32, 34, 39, 54, 56, 57, 61, 62, 80, 84, 86, 91, 92, 95, 97, 101, 108 a 121.

Tu použitý termín „glomerulopatia“ znamená dysfunkciu glomerulu alebo zmenu podoby glomerulu, zapríčinenú endogénnym alebo exogénnym faktorom.

Tu použitý termín „glomerulonefritída“ znamená renálnu dysfunkciu odvodenú od glomerulovej dysfunkcie, ktorá je zapríčinená dedičným alebo exogénnym faktorom alebo poruchou autoimunity. Tento termín zahŕňa nefrózu rovnako ako membránovú nefropatiu bez zápalovej odozvy.

Tu použitý termín „diabetická nefropatia“ znamená všetky renálne dysfunkcie pozorované po kríze cukrovky.

Tu použitý termín „krátky alkyl“ znamená C₁ až C₆ rovný alebo rozvetvený alkylový reťazec, napríklad, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl a podobne. Vhodné sú C₁ až C₄ alkyly.

Tu použitý termín „cykloalkyl“ je napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a podobne.

Tu použitý termín „aryl“ znamená mnocyklický alebo kondenzovaný kruh aromatických uhľovodíkov. Príkladmi aryllov sú fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl a podobne.

Tu použitý termín „aralkyl“ znamená vyššie uvedený „krátky alkyl“ substituovaný vyššie uvedeným „arylom“ v nejakej mozgnej pozícii. Príkladmi aralkylu sú benzyl, fenetyl (2—fenetyl), fenylpropyl (napríklad, 3-fenylpropyl), naftymetyl

(napríklad, 1-naftylmetyl a 2-naftylmetyl), antrylmetyl (napríklad, 9-antrylmetyl) a podobne. Vhodný je benzyl.

Tu použitý termín „heteroaryl“ znamená 5 až 6 člennú aromatickú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje jeden alebo väčšie množstvo heteroatómov vybraných zo skupiny skladajúcej sa z atómov kyslíka, síry a dusíka v kruhu a môžu byť spojené s vyššie uvedeným „arylom“, „nearomatickou heterocyklickou skupinou“ a iným „heteroarylom“ v nejakej možnej pozícii. Príkladmi heteroarylu sú pyrolyl (napríklad, 1-pyrolyl), indolyl (napríklad, 3-indolyl), karbazolyl (napríklad, 3-karbazolyl), imidazolyl (napríklad 4-imidazolyl), pyrazolyl (napríklad 1-pyrazolyl), benzimidazolyl (napríklad 2-benzimidazolyl), indazolyl (napríklad, 3-indazolyl), indolizynyl (napríklad 6-indolizynyl), pyridyl (napríklad 4-pyridyl), chinolyl (napríklad, 5-chinolyl), izochinolyl (napríklad 3-izochinolyl), akridynyl (napríklad 1-akridynyl), fenantridynyl (napríklad 2-fenantridynyl), pyridazynyl (napríklad 3-pyridazynyl), pyrimidynyl (napríklad 4-pyrimidynyl), pyrazynyl (napríklad 2-pyrazynyl), chinolynyl (napríklad 3-chinolynyl), ftalazynyl (napríklad 2-ftalazynyl), chinazolynyl (napríklad 2-chinazolynyl), izoxazolyl (napríklad 3-izoxazolyl), benzoxazolyl (napríklad 3-benzoxazolyl), oxazolyl (napríklad 2-oxazolyl), benzoxazolyl (napríklad 2-benzoxazolyl), benzoxadiazolyl (napríklad 4-benzoxadiazolyl), izotiazolyl (napríklad 3-izotiazolyl), benzotiazolyl (napríklad 2-benzotiazolyl), tiazolyl (napríklad, 2-tiazolyl), benzotiazolyl (napríklad 2-benzotiazolyl), furyl (napríklad 3-furyl), benzofuryl (napríklad 3-benzofuryl), tienyl (napríklad 2-tienyl), benzotienyl (napríklad 2-nemzotienyl), tetrazolyl a podobne. Indolyl, pyrazolyl a pyridyl sú vhodné.

Tu použitý termín „heteroarylalkyl“ znamená vyššie uvedený „krátky alkyl“ substituovaný vyššie uvedeným „heteroarylom“ v nejakej možnej pozícii. Príkladmi heteroarylalkylu sú tiazolylmetyl (napríklad 4-tiazolylmetyl), tiazolyetyl (napríklad 5-tiazolyl-2-etyl), indolylmetyl (napríklad 3-indolylmetyl), imidazolylmetyl (napríklad 4-imidazolylmetyl), benzotiazolylmetyl (napríklad 2-benzotiazolylmetyl), benzopyrazolylmetyl (napríklad 1-benzopyrazolylmetyl), benzotriazolylmetyl (napríklad 4-benzotriazolylmetyl), benzochinolylmetyl (napríklad 4-benzochinolylmetyl), benzimidazolylmetyl (napríklad 2-benzimidazolylmetyl), pyridylmetyl (napríklad 2-pyridylmetyl) a podobne. Ako vhodný príklad heteroarylalkylu je 3-indolylmetyl.

Tu použitý termín „nearomatická heterocyklická skupina“ znamená 5 až 7 členný nearomatický kruh, ktorý obsahuje jeden alebo väčšie množstvo

heteroatómov vybraných zo skupiny skladajúcej sa z atómov kyslíka, síry a dusíka v kruhu a v kondenzovanom kruhu, ktorý je spojený s dvoma alebo viacerými kruhmi. Príkladmi nearomatickej heterocyklickej skupiny sú pyrolidín, piperidín, piperazín, oktahydrochinolín, tetrahydrofurán, tetrahydropyrán, morfolín a podobne. Vhodný je pyrolidín a morfolín.

Tu použitý termín "krátka alkyloxyskupina" znamená alkyloxyskupinu, v ktorej je alkylová časť vyššie uvedeným „krátkym alkylom“. Príkladmi krátkej alkyloxyskupiny sú metyloxyskupina, etyloxyskupina, n-propyloxyskupina, i-propyloxyskupina, n-butyloxyskupina, i-butyloxyskupina, sec-butyloxyskupina, terc-butyloxyskupina a podobne. C₁ a C₄ alkyloxyskupina sú vhodné.

Tu použitý termín "halogén" znamená fluóro, chlóro, brómo a jódoskupinu. Fluóro, chlóro a brómoskupiny sú vhodné.

Tu použitý termín „krátka alkyltioskupina“ znamená alkyltioskupinu, v ktorej je alkylová časť vyššie uvedeným „krátkym alkylom“. Príkladmi krátkej alkyltioskupiny sú metyltioskupina, etyltioskupina a podobne.

Tu použitý termín „krátky alkyloxykarbonyl“ znamená krátky alkyloxykarbonyl v ktorom je alkyloxyskupinou vyššie uvedená „krátka alkyloxyskupina“. Príkladmi krátkeho alkyloxykarbonylu sú metyloxykarbonyl, etyloxykarbonyl, n-propyloxykarbonyl a podobne.

Tu použitý termín „krátky haloalkyl“ znamená vyššie uvedený „krátky alkyl“, ktorý je substituovaný vyššie uvedeným „halogénom“ v pozícii 1 až 5. Príkladmi krátkeho haloalkylu sú trichlórmetyl, trichlóretyl, trifluórmetyl, trifluóretyl a podobne.

Tu použitý termín „aryloxyskupina“ znamená aryloxyskupinu, v ktorej je arylová časť vyššie uvedeným „arylom“. Príkladmi aryloxyskupiny sú fenyloxyskupina a podobne.

Tu použitý termín „krátky alkenyl“ znamená C₂ až C₆ priamy alebo vetvený reťazec alkenylu. Príkladmi krátkeho alkenylu sú vinyl, alyl, propenyl, butenyl a podobne.

Tu použitý termín „krátky alkynyl“ znamená C₂ až C₈ priamy alebo vetvený reťazec alkynylu. Príkladmi krátkeho alkynylu sú etynyl, 1-propynyl, propargyl, 1-hexynyl a podobne.

Tu použitý termín „acyl“ znamená alkanoyl, v ktorom je karbonyl spojený s vyššie uvedeným „krátkym alkylom“ alebo „cykloalkylom“ a aroyl, v ktorom je karbonyl spojený s vyššie uvedeným „arylom“. Príkladmi acylu sú acetyl, n-

propanoyl, izopropanoyl, n-butyloyl, t-butyloyl, cyklopropanoyl, cyklobutanoyl, cyklopentanoyl, cyklohexanoyl, benzoyl a podobne. Acetyl a benzoyl sú vhodné.

Tu použitý termín „alkanoyl“ znamená alkanoyl, v ktorom je karbonyl spojený s vyššie uvedeným „krátkym alkylom“ alebo „cykloalkylom“. Príkladmi alkanoylu sú acetyl, n-propanoyl, izopropanoyl, n-butyloyl, t-butyloyl, cyklopropanoyl, cyklobutanoyl, cyklopentanoyl, cyklohexanoyl a podobne. Acetyl je vhodný.

Tu použitý termín „acyloskupina“ znamená acyloskupinu, v ktorej je atóm kyslíka priamo spojený s vyššie uvedeným „acylom“. Príkladmi acyloxyskupiny sú acetyloxyskupina, n-propanoyloxyskupina, izopropanoylskupina, n-butoloyloxyskupina, t-butoloyloxyskupina, cyklopropanoylskupina, cyklobutanoylskupina, cyklopentanoylskupina, cyklohexanoylskupina, benzoyloxyskupina, α -naftoyloxyskupina, β -naftoyloxyskupina a podobne.

Tu použitý termín „výhodne substituovaná aminoskupina“ znamená aminoskupinu substituovanú jedným, dvoma alebo väčším množstvom vyššie uvedených „krátkych alkylov“, „aralkylov“ alebo „heteroarylalkylov“ alebo nesubstituovanú. Príkladmi výhodne substituovanej aminoskupiny sú aminoskupina, metylaminoskupina, dimethylaminoskupina, etylmethylaminoskupina, diethylaminoskupina, benzylaminoskupina a podobne.

Substituenty „výhodne substituovaného alkylu“ pre R^1 a R^2 sú hydroxyskupina, alkyloxyskupina (napríklad, metyloxyskupina a etyloxyskupina), merkaptoskupina, alkyltioskupina (napríklad, metyltioskupina), cykloalkyl (napríklad, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl), halogén (napríklad, fluór, chlór, bróm a jódoskupina), karboxyskupina, alkyloxykarbonyl (napríklad metyloxykarbonyl etyloxykarbonyl), nitroskupina, kaynoskupina, krátky haloalkyl (napríklad trifluórmetyl), výhodne substituovaná aminoskupina (napríklad, metylaminoskupina, dimethylaminoskupina a karbamoylaminoskupina), výhodne substituovaný karbamoyl (napríklad, fenyلكarbamoyl), guanidínoskupina, fenyl, benzyloxyskupina a podobne. Tieto substituenty sú schopné sa viazať v jednej alebo vo väčšom množstve možných pozícií. Príkladmi „výhodne substituovaného alkylu“ R^1 a R^2 sú metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, i-butyl, fenyلكarbamoyletyl, metyltioetyl a podobne.

Substituentami pre „výhodne substituovaný alkyl“ pre R^5 , R^6 , R^{12} a R^{13} sú výhodne chránená hydroxyskupina (napríklad hydroxyskupina, metylsulfonyloxyskupina a p-toluénsulfonylskupina), alkyloxyskupina (napríklad metyloxyskupina, etyloxyskupina, n-propyloxyskupina a n-butyloxyskupina), azid, merkaptoskupina,

alkyltioskupina (napríklad metyltioskupina), cykloalkyl (napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl), halogén (napríklad fluór, chlór, bróm a jodoskupina), karboxyskupina, krátky alkyloxykarbonyl (napríklad metyloxykarbonyl a etyloxykarbonyl), nitroskupina, kyanoskupina, krátky haloalkyl (napríklad, trifluórmetyl), výhodne substituovaná aminoskupina, kyanoskupina, krátky haloalkyl (napríklad trifluórmetyl), výhodne substituovaná aminoskupina (napríklad, metylaminoskupina, dimetylamínoskupina), guanidínoskupina, fenyl, benzyloxyskupina a podobne. Tieto substituenty sú schopné sa viazať v jednej alebo väčšom množstve možných pozícií. Vhodnými substituentmi sú výhodne chránená hydroxyskupina, azid, halogén a výhodne substituovaná aminoskupina.

Príkladmi „výhodne substituovaného alkylu“ pre R^5 , R^6 , R^{12} a R^{13} sú metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, hydroxymetyl, 2-hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-etylazid, trifluórmetyl a podobne.

Substituentmi pre „výhodne substituovaný alkyl“ pre R^8 , R^9 , R^{12} a R^{13} sú výhodne chránená hydroxyskupina (napríklad hydroxyskupina, metylsulfonyloxyskupina a p-toluénsulfonyloxyskupina), alkyloxyskupina (napríklad metyloxyskupina a p-toluénsulfonyloxyskupina), alkyloxyskupina (napríklad metyloxyskupina a etyloxyskupina), azid, merkaptoskupina, alkyltioskupina (napríklad, metyltioskupina), cykloalkyl (napríklad, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl), halogén (napríklad, fluór, chlór, bróm a jodoskupina), karboxyskupina, krátky alkyloxakarbonyl (napríklad metyloxykarbonyl a etyloxykarbonyl), nitroskupina, kyanoskupina, krátky haloalkyl (napríklad, trifluórmetyl), výhodne substituovaná aminoskupina (napríklad metylaminoskupina, dimetylamínoskupina a karbamoylamínoskupina), guanidínoskupina, fenyl, benzyloxyskupina a podobne. Tieto substituenty sú schopné sa viazať v jednej alebo vo väčšom množstve možných pozícií. Vhodnými substituentmi sú výhodne chránená hydroxyskupina, azid, halogén a výhodne substituovaná aminoskupina.

Príkladmi tu použitých substituentov „výhodne substituovaného alkylu“ sú výhodne substituovaná aminoskupina (aminoskupina, metylaminoskupina, dimetylamínoskupina, etylaminoskupina, etylmetylamínoskupina a dietylamínoskupina) a podobne. Vhodná je výhodne substituovaná aminoskupina.

Príkladmi „výhodne substituovanej alkyloxyskupiny“ sú metyloxyskupina, etyloxyskupina, n-propyloxyskupina, n-butyloxyskupina, 3-dimetylamínopropyloxy-skupina a podobne.

Susbtituentmi na aromatickom kruhu „výhodne substituovaného arylu“, „výhodne substituovaného aralkylu“, výhodne substituovaného heteroarylu“ a „výhodne substituovaného heteroarylalkylu“ sú, napríklad hydroxyskupina, krátka alkoxyskupina (napríklad metyltioskupina), cykloalkyl (napríklad, cyklopropyl, cyklobutyl a cyklopentyl), halogén (fluór, chlór, bróm a jodoskupina), karboxyskupina, krátky alkyloxykarbonyl (napríklad metyloxykarbonyl a etyloxykarbonyl), nitroskupina, kyanoskupina, krátky haloalkyl (napríklad trifluórmetyl), aryloxyskupina (napríklad fenylloxyskupina), výhodne substituovaná aminoskupina (napríklad metylaminoskupina, dimetylamínoskupina, dietylaminoskupina a benzylidénamínoskupina), guanidínoskupina, krátky alkyl (napríklad metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, terc-butyl, n-pentyl, i-pentyl, neo-pentyl a terc-pentyl), krátky alkenyl (napríklad vinyl a propenyl), alkynyl (napríklad etynyl a fenyletynyl), krátky alkanoyl (napríklad formyl, acetyl a propionyl), acyloskupina (napríklad acetyloxyskupina), acylaminoskupina, krátky alkylsulfonyl (napríklad metylsulfonyl), fenyl, benzyl, azoskupina (napríklad fenylazoskupina), výhodne substituovaný heteroaryl (napríklad 3-pyridyl), výhodne substituovaná ureidoskupina (napríklad ureidoskupina a fenylureidoskupina) a podobne. Tieto substituenty sú schopné sa viazať v jednej alebo väčšom množstve možných pozícií.

Príkladmi substituentov pre „výhodne substituovanú nearomatickú heterocyklickú skupinu“ sú krátky alkyl (napríklad, metyl, etyl, n-propyl, a i-propyl) a podobne.

Príkladmi „výhodne substituovanej nearomatickej heterocyklickej skupiny“ sú 1-pyrolidín, morfolínoskupina, piperidínoskupina, oxazolidínoskupina a podobne.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 ukazuje zmeny močového proteínového extraktu na čase po E30 injekcii.

Obr. 2 ukazuje počet PCNA pozitívnych buniek na jeden glomerulus v neliečenej skupine a test liečivých zlúčenín 5 dní po zahájení experimentu.

Obr. 3 ukazuje koncentráciu krvného močového dusíka v neliečenej skupine a test liečivých zlúčenín 5 dní po zahájení experimentu.

Obr. 4 ukazuje koncentráciu plazmového kreatínu v neliečenej skupine a test liečivých zlúčenín 5 dní po zahájení experimentu.

Obr. 5 ukazuje pomer ^3H -tymidínu na čase s rozličnou koncentráciou testovanej zlúčeniny na vyšetrenie vplyvu na proliferáciu kultivovaných mezangiálnych buniek.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Najlepší spôsob na uskutočnenie vynálezu

Uskutočnenie liečby alebo prevencie činidlom je ukázané nižšie.

(živočích)

Na experiment boli použité od päť do osem týždňov staré Slc-Wistar krysy.
(procedúra na vedenie nefritogénnych protilátok)

Myšie monoklonálne protilátky sú získané pri krysej glomerulii a monoklonálne protilátky, ktoré spôsobujú nefritídu a sú skontrolované, ako je popísané nižšie.

Požaduje sa vyvolanie glomerulonefritídy injekciou protilátky a prítomnosť antigénu na bunkovom povrchu. Najskôr je preskúmaná imunoflorescencia, či nie sú získané monoklonálne protilátky akumulované v glomerule po vnútrožilovej injekcii krysám. U identifikovaného antigénu každého klonu monoklonálnej protilátky bola zistená jeho distribúcia a molekulárna hmotnosť. Okrem toho, nefritídou indukujúca aktivita bola vyhodnotená na báze urinárneho exkrétu proteínu počas týždňa po jednej injekcii protilátky.

Počas tejto štúdie, bola získaná monoklonálna protilátka E30 (J.J.N., vol. 36, p106, 1994). Bolo známe, že E30 identifikuje povrchový antigén mezangiálnych buniek imunohistochemickou štúdiou a že jeho podanie E30 krysám vyvoláva stav závislý na mezangiálnom bunkovom zranení. Patologické zmeny sú popísané nižšie.

E30 protilátka sa okamžite viaže na povrch antigénu mezangiálnych buniek v glomerule po vnútrožilovej injekcii do krysy nasledovanej aktiváciou komplimentárneho systému počas 30 minút. Potom sa vyskytuje degenerácia a nekróza mezangiálnych buniek, ktoré majú za následok nedotknuteľnosť glomerulárnej spodnej membrány z mezangiálnej oblasti. Séria týchto patologických znakov je známa ako mezangiolyza. Počas mezangiolyzy je pozorované nahromadenie krvných doštičiek a preniknutie zápalových buniek akým je

polymerfonukleový leukocyt a makrofág. Mezangiolyza je nápadná 1 až 3 dni po injekcii protilátok a mezangiálna expanzia je často pozorovaná v tomto čase. Proliferácia glomerulárnych buniek, hlavne mezangiálnych buniek, je iniciovaná 3 až 5 dní po injekcii, čo vedie do týždňa k morfológickým znakom mezangiálnej proliferácie glomerulonefritídy. Rekonštrukcia glomerulárneho vlásoknicového systému je sprevádzaná s mitózou a proliferáciou mezangiálnych buniek a neregulárnym vzorom angiogenézy. Potom zvyšujúci sa počet mezangiálnych buniek a nadprodukcia extrabunkovej matrice sú časom upravené a patologické zmeny sa znova dostanú do normálneho stavu počas jedného mesiaca.

Z toho dôvodu jedna injekcia monoklonálnej protilátky indukuje reprodukovateľnosť modelu nefritídy, indukovaný model nefritídy je použiteľný na pochopenie základných zmien biologickej odozvy v glomerulárnej chorobe.

V Ázii, polovina pacientov s glomerulonefritídou bola diagnostikovaná ako IgA nefropatia. IgA nefropatia je charakterizovaná ako IgA povlak na glomerulárnych mezangiálnych bunkách. IgA nefropatia patrí k proliferatívnej príčine nefritídy z dôvodu imunoreakcie proti vlastnej mezangiálnej bunke. Z toho dôvodu monoklonálna indukovaná protilátka modelu nefritídy je taktiež použiteľná na štúdium patogenézy IgA nefropatie.

Ďalej, monoklonálna protilátka E30 je dostupná na získanie niektorých chronických modelov nefritídy indukovaných kombináciou dávky s puromycin aminosukleozidom (J.J.N., vol. 39, p220, 1997) alebo jednou injekciou do krýs s jednou chirurgicky odstránenou ľadvinou (J.J.N., vol 39,p300, 1997). Prevencia alebo liečiacie efekty testovaných zlúčenín na vývoj glomerulosklérozy môžu byť zhodnotené použitím týchto chronických modelov nefritídy. Podobný experiment môže byť vyskúšaný použitím nasledujúcich metód : 1) metódy s použitím iných monoklonálnych protilátok alebo anti-tymocytného séra namiesto E30, 2) metódy s použitím vrodenej nefrozídy krýs alebo myší, 3) metódy s použitím spontánnej diabetickej krysy alebo myší a 4) metódy s použitím indukovaného streptozotocínu alebo indukovaného aloxanu diabetickými krysami alebo myšami.

(Skúšobný protokol)

Ak bola indukovaná glomerulonefritída, E30 od 20 do 500 μ g, vhodnejšie od 50 do 200 μ g, je vnútrožilovo podaná injekcia krysám starým od päť do ôsmich týždňov. Testovacie zlúčeniny od 0,1 do 50 mg, vhodnejšie od 1 do 20 mg sú suspenzované s 3 až 10 %, vhodnejšie 4 až 6 % roztoku arabskej gummy a podobne a

sú podávané orálne od 1,5 do 5 hodín, vhodnejšie od 1,5 do 3 hodín pred injekciou E30. Konštantné množstvo testovanej zlúčeniny je potom postupne podávané raz až trikrát denne. Vyhodnotenie testovacích zlúčenín je zisťované množstvom urinárnej proteínovej exkrécie 2 dni po E30 injekcii, keď urinárny proteín dosiahne maximálne množstvo.

Pokiaľ ide o nejaké zlúčeniny, ktoré sa prejavujú antiproteínurovými účinkami v metóde popísanej vyššie, množstvo exkrétovaného urinárneho proteínu počas 5 až 8 dní, zmeny v telesnej hmotnosti, morfológické zmeny v glomerule získané pitvou, inhibičný pomer mezangiálnej proliferácie a renálnej funkcie sú určené po liečbe týmito zlúčeninami.

Stanovenie množstva exkrétovaného urinárneho proteínu je uskutočnené zbieraním vzoriek moču po 24 hodinách do nehrdzavejúcej metabolickej nádoby, nasledované meraním koncentrácie močového proteínu. Vzorky krvi získané vo vzrastajúcej perióde sú spracované na zistenie dusíka močoviny v krvi a plazmového kreatínu, ktorý indikuje renálnu funkciu. Ako známka poškodenia renálnych tubulov je zmerané množstvo močového N-acetyl-D-glykozaminidázového exkrétu. Okrem toho na štúdium inhibičných efektov zlúčenín na mezangiálnu proliferáciu nasledujúcu po aplikovaní E30 injekcie, je spočítaný počet PCNA (proliferačný bunkový jadrový antigén) pozitívnych buniek na jeden glomerulus. Morfológické zmeny sú pozorované svetelným a elektrónovým mikroskopom.

Súčasná zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I, ktorá je použiteľná ako prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie môže byť syntetizovaná v súlade s metódou popísanou vo W097/27174.

Tu použitý termín „zlúčenina predkladaného vynálezu“ zahrňuje farmaceuticky akceptovateľné soli alebo hydráty týchto zlúčenín. Soľ môže byť príkladom soli s alkalickými kovmi (napríklad lítium, sodík, draslík a podobne), s kovmi alkalických zemín (napríklad horčík, vápnik a podobne), amonná skupina, organické bázy, aminokyseliny, minerálne kyseliny (napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, sírová a podobne) alebo organické kyseliny (napríklad kyselina octová, citrónová, maleínová, fumarová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová a podobne). Tieto soli môžu byť vytvorené obvyklými metódami.

Keď je zlúčenina predkladaného vynálezu podávaná osobe na liečenie alebo prevenciu vyššie uvedených chorôb, môže byť podávaná orálne ako prášok, granule, tablety, kapsule, pilule a kvapalné lieky alebo parenterálne ako injekcie, čipky,

podkožné podanie, inhalácie alebo podobne. Efektívna dávka zlúčeniny je získaná mixovaním s primeranými liečivými prísadami ako je excipient, spojivo, zmáčací prípravok, dezintegračné činidlá, mazivá a podobne, pokiaľ je to nevyhnutné. Parenterálne injekcie sú pripravované sterilizovaním zlúčeniny spolu s primeraným nosičom.

Dávka sa líši podľa stavu pacientov, spôsobu podávania, ich veku a telesnej hmotnosti. V prípade orálneho podávania môže byť denná dávka medzi 0,1 až 100 mg/kg/deň, vhodnejšie 1 až 20 mg/kg/deň pre dospelých.

Nasledujúce príklady sú poskytované na ďalšiu ilustráciu predkladaného vynálezu a nemali by byť chápané ako limitujúci rámec.

Skratky opísané nižšie sú použité v nasledujúcich príkladoch.

Me : metyl

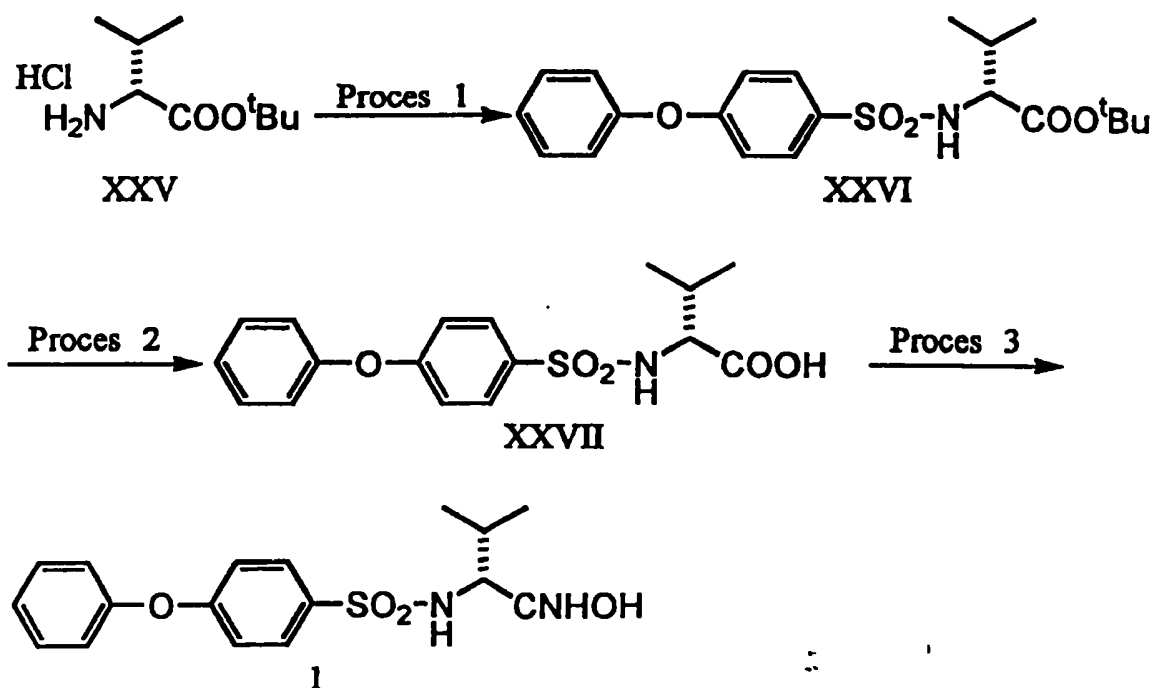
TBu : terc-butyl

DMSO : dimetysulfoxid

p-TsOH : kyselina p-toluénsulfónová

(príprava zlúčeniny)

Príklad 1



Proces 1

Do roztoku 4,72 g (22,5 mmol) terc-butylesteru hydrochloridu D-valínu XXV v dichlórmetáne (100 ml) bolo pridané za chladenia ľadom 6,19 ml (2,5 x 22,5 mmol) N-metylmorfolínu a 6,37 g (1,05 x 22,5 mmol) 4-fenoxybenzénsulfonylchloridu. Potom bola zmes miešaná 5 hodín pri izbovej teplote, reakčná zmes bola zriedená etylacetátom. Organická vrstva bola premytá 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol nanesený na silikagélovú chromatografickú kolónu a frakčnou elúciou s $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 50/1$ boli pozbierané, rekryštalizované z etylacetátu a hexánu s výťažkom 8,13 g (výťažok 89,1%) požadovanej zlúčeniny XXVI. Bod topenia 139 až 140 °C.

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3302, 1731, 1698, 1584, 1489, 1439, 1369, 1342, 1299, 1953, 1161, 1136, 1094, 835.

NMR (CDCl_3 δ ppm): 0,85 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,28 (s, 9H), 2,05 (m, 1H), 3,62 (dd, $J=4,2,9,6$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H).

$[\alpha]_D -44,4 \pm 0,8$ ($c=1,008$ CHCl_3 24 °C)

Proces 2

Do roztoku zlúčeniny (XXVI, 3,23 g, 9,41 mmol) v dichlórmetáne (36 ml) bola pridaná kyselina trifluóroctová (36 ml, 50 x 9,41 mmol) a výsledná zmes bola miešaná počas troch hodín pri izbovej teplote. Po päťhodinovom miešaní pri izbovej teplote bolo rozpúšťadlo odparené pri zníženom tlaku. Zvyšok bol kryštalizovaný s etyléterom a hexánom za získania 2,62 g (výťažok 96,9%) požadovanej zlúčeniny XXVI (bod topenia 137 až 138 °C).

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3154, 1688, 1583, 1488, 1251.

NMR (CDCl_3 δ ppm): 0,89 (d, $J=7,0$ Hz, 3H) 0,98 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 2,12 (m, 1H), 3,80 (dd, $J=4,6,9,6$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,95-7,08 (m, 4H), 7,13-7,45 (m, 3H), 7,70-7,85 (m, 2H).

$[\alpha]_D -3,7 \pm 0,4$ ($c=1,006$ DMSO 24 °C).

Proces 3

Do roztoku zlúčeniny (XXVII, 0,3 g, 0,854 mmol) v dichlórmétáne (10 ml) bol pridaný oxalyl chlorid (0,37 ml, 5 x 0,854 mmol) a kvapka dimetylformamidu za chladenia ľadom a výsledná zmes bola miešaná 1 hodinu pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola koncentrovaná vo vákuu a zvyšok bol rozpustený v 10 ml tetrahydrofuránu. Zmesový roztok tetrahydrofuránu (10 ml) a vody (6 ml) obsahujúci hydroxylamín hydrochlorid (474 mg, 8 x 0,854 mmol) a hydrogénuhličitan sodný (861 mg, 12 x 0,854 mmol) bol miešaný 5 minút za chladenia ľadom. Do zmesového roztoku bol pridaný vyššie uvedený roztok hydrochloridu za chladenia ľadom a výsledná zmes bola miešaná 1 hodinu pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola premytá nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol nanesený na silikagélovú chromatografickú kolónu a frakcie eluujúce $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$ boli pozbierané, kryštalizované z hexánu s výťažkom 288 mg (výťažok 92,5 %) zlúčeniny I. Výsledky sú ukázané v tabuľke 3.

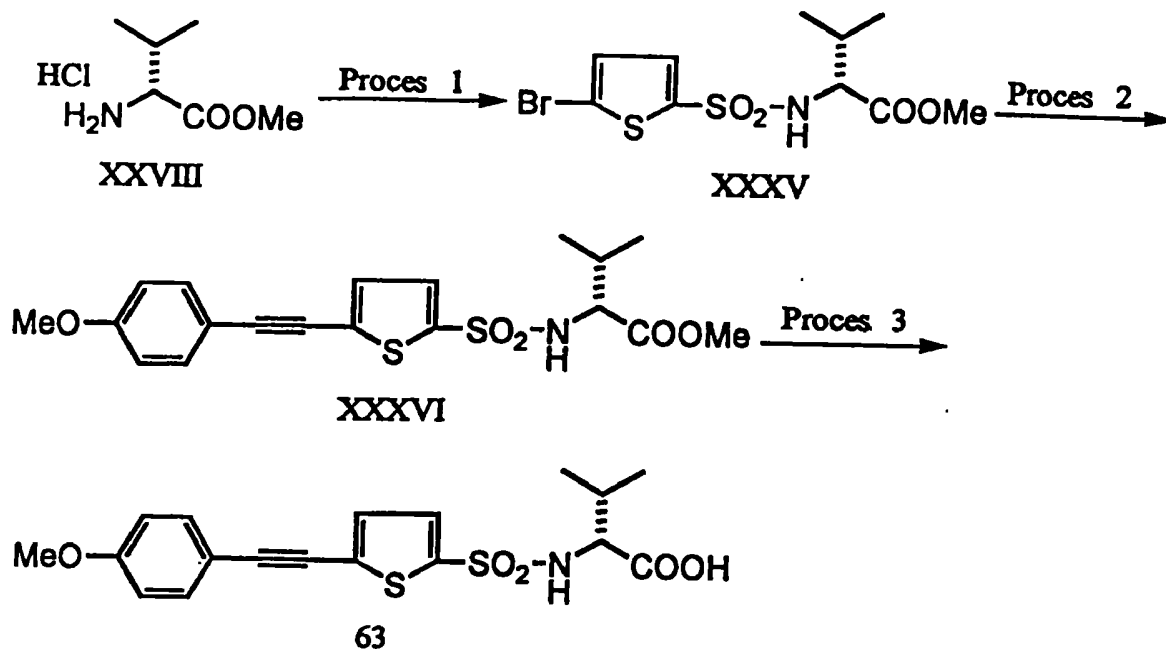
Príklady 2 až 6

Zlúčeniny (2) až (6) boli syntetizované metódou podobnou vyššie uvedenou. Výsledky sú ukázané v tabuľke 3.

Tabuľka 3

Referenčná vzorka číslo	Zlúčenina číslo	$[\alpha]_D$ (DMSO)	b.v. (°C)	IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) (KBr)	Konfigurácia asymetrického uhlíku
1	1	$-11,2 \pm 0,7$ (25 °C, $c=0,705$)	149-151	3628, 1634, 1584, 1488, 1336, 1253, 1157	R
2	2		110-111	3323, 1678, 1328, 1150	R
3	3		82-87	3410, 3276, 1724, 1582, 1488, 1331, 1152 (Nujol)	R
4	4		115-118	3302, 1667, 1324, 1153 (Nujol)	R
5	5		241-243	1734, 1719, 1324, 1160	R
6	6		224-226	1750, 1324, 1159	R
7	7		174-176	1735, 1503, 1343, 1163	R

Příklad 7



Proces 1

Do roztoku zlúčeniny (XXVIII, 755 mg, 4,5 mmol) v 12 ml dichlórmetáne bol pridáný N-metyl-morfolín (1,49 ml, 3x4,5 mmol) a 5-brómtiofén-2-sulfonylchlorid (1,24 g, 1,05 x 4,5 mmol) za chladenia ľadom. Potom bola reakčná zmes miešaná 15 hodín pri izbovej teplote, výsledná zmes bola premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, 5% uhličitánom sodným a vodou. Organická vrstva bola vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol nanesený na silikagelovú chromatografickú kolónu a frakcie eluované etylacetátom/hexánom=1:3 boli zozbierané, premyté hexánom za získania požadovanej zlúčeniny (XXIX, 1,32 g, výťažok 82 %, teplota 109 až 100 °C).

$[\alpha]_D^{25} -34,5 \pm 0,7$ (c=1,012 CHCl₃ 25°C).

IR (CHCl₃, δ ppm): 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,00 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (dd, J=5,2, 10,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J=4,1 Hz, 1H).

Proces 2

Do roztoku zlúčeniny (XXIX, 500 mg, 1,4 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (12 ml) bol pridaný práškový uhličitan draselný (387 mg, 2x1,4 mmol), 4-metoxyfenylboritá kyselina (319 mg, 1,5 x 1,4 mmol) a tetrakis (trifenyfosfin)paládium (81 mg, 0,05 x 1,4 mmol) a výsledná zmes bola miešaná 48 hodín pri 75 °C pod argónom. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom. Organická vrstva bola premytá 1N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokom uhličitanu sodného a vodou, vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol nanosený na silikagélovú chromatografickú kolónu a frakcie eluované etylacetátom/hexánom = 1/3 boli zbierané, kryštalizované z hexánu za získania požadovanej zlúčeniny (XXX, 447 mg, výťažok 83 %, bod topenia 122 až 123 °C).

Elementárna analýza $C_{17}H_{21}NO_5S_2$

Vypočítané : C 53,25, H 5,52, N 3,65, S 16,71

Nájdene : C 53,26, H 5,50, N 3,69, S 16,63

$[\alpha]_D -21,7 \pm 0,6$ (c=1,000 DMSO 25°C)

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 1735, 1605, 1505, 1350, 1176, 1136.

NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 0,90 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,6 Hz, 3H), 2,10 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (dd, J=5,0, 10,2 Hz, 1H), 5,20 (d, J=10,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J=4,0 Hz, 1H).

Proces 3

Do roztoku zlúčeniny (XXX, 390 mg, 1,01 mmol) v 8 ml tetrahydrofuráne a 8 ml metanolu bolo pridané 5,1 ml 1N NaOH a výsledná zmes bola miešaná pri 60 °C počas 6 hodín. Reakčná zmes bola koncentrovaná vo vákuu, aby sa odstránili organické rozpúšťadlá. Výsledný zvyšok bol zriedený etylacetátom. Zmes bola okyslená roztokom kyseliny citrónovej a extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola premytá soľným roztokom, vysušená nad síranom sodným a koncentráciou vo vákuu vzniklo 373 mg (výťažok 100 %) zlúčeniny VII. Fyzikálne údaje sú ukázané v tabuľke 4.

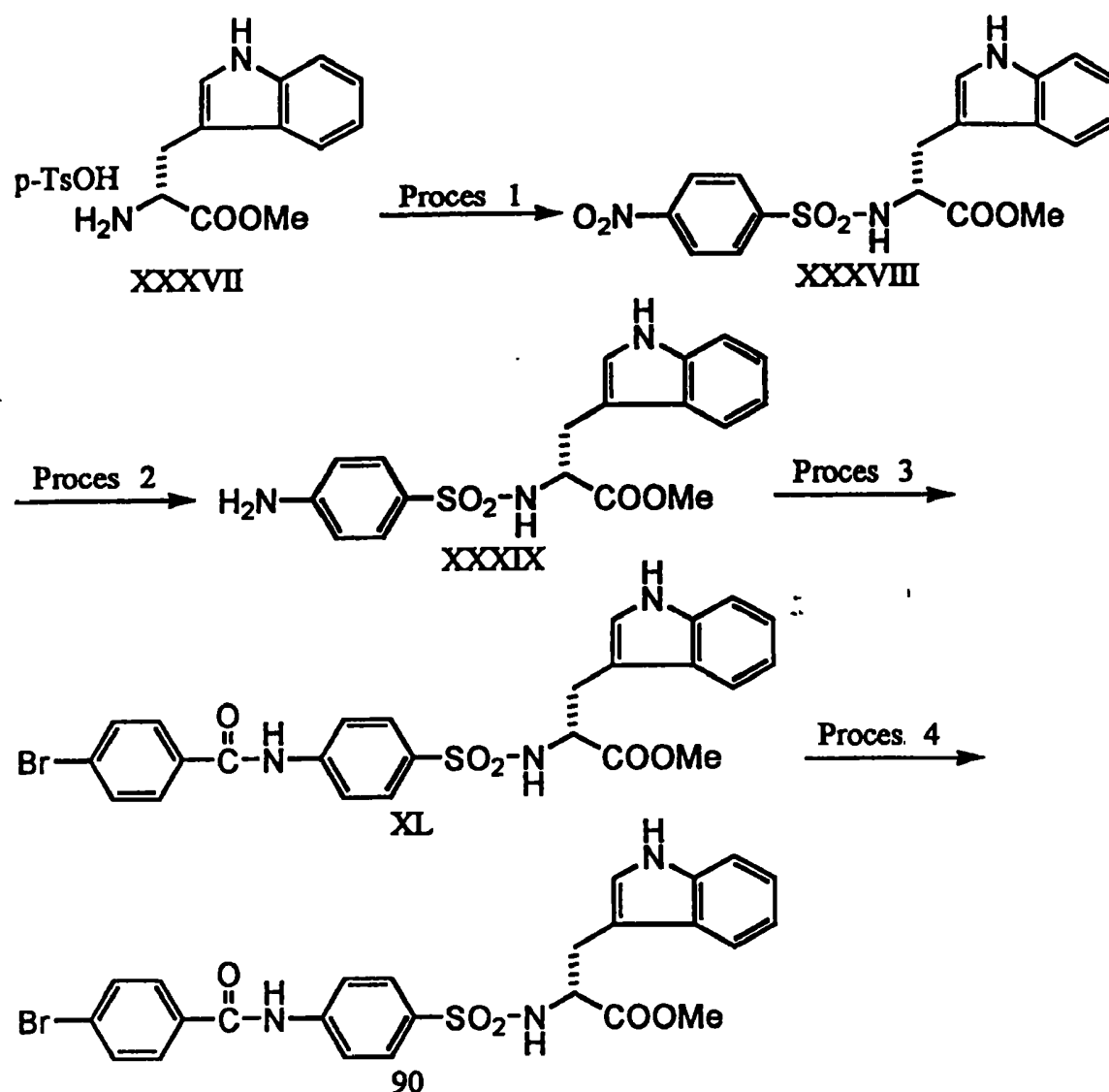
Príklady 8 až 30

Zlúčeniny (8) až (30) boli syntetizované podobným spôsobom, ktorý bol popísaný vo vyššie uvedených metódach. Výsledky sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4

Referenčná vzorka číslo	Zlúče- nina číslo	$[\alpha]_D$ (DMSO)	b v (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Konfigurácia asymetrické- ho uhlíku
8	8	+23,6 ± 0,6 (24°C, c=1,000)	226-230	3415,1735,1341,1159	R
9	9		182-187	3260,1670,1635,1430,1335,1158	R
10	10	-40,5 ± 1,6 (22°C, c=0,504, MeOH)	157,5- 158,5	3431(br),3280,1690,1606,1352,1 168	R
11	11	-38,5 ± 1,6 (22°C, c=0,502, MeOH)	140- 141,5	3423(br),8330,1728,1686,1349,1 167	R
12	12	-42,2 ± 1,6 (23°C, c=0,505)	198-202	3422,3301,1749,1362,1152	R
13	13	-65,2 ± 2,1 (23°C, c=0,505)	194-198	3433,3325,1748,1366,1157	R
14	14	+22,6 ± 1,2 (27°C, c=0,504)		3390,3303,1746,1609,1322,1156	R
15	15	-24,1 ± 1,3 (24°C, c=0,507)	156-158	3433,3330,1736,1699,1346,1162	R
16	16	-18,2 ± 1,2 (27°C, c=0,506)	182-184	3297,1701,1606,1346,1162	R
17	17		168-170	3277,1719,1606,1346,1159	R
18	18	-1,2 ± 0,9 (26°C, c=0,504)	128-131	3433,3277,1715,1606,1341,1158	R
19	19	-2,0 ± 0,9 (26°C, c=0,505)	222-224	3310,1752,1609,1319,1159	R
20	20		216-219	3269,1710,1608,1323,1150	R
21	21		180-186	3345,3306,1710,1607,1354,1154	R
22	22	-2,0 ± 0,9 (26°C, c=0,505)	219-221	3310,1752,1609,1319,1159	R
23	23		270-272	3280,1723,1607,1436,1335,1157	R
24	24	+3,0 ± 0,9 (27°C, c=0,501)	148-151	3493,3240,1714,1329,1162	R
25	25	-18,4 ± 1,2 (27°C, c=0,501)	220-223	3288,1716,1607,1432,1320,1157	R
26	26	-13,4 ± 1,1 (27°C, c=0,507)	207-212	3431,3279,1709,1607,1343,1163	R
27	27	-22,2 ± 1,2 (27°C, c=0,500)	199-200	3463,3270,1736,1608,1319,1156	R
28	28		210-212	3333,3276,1747,1610,1316,1151	R
29	29		214-217	3426,3357,1714,1608,1330,1152	R
30	30	+15,6 ± 1,1 (26°C, c=0,508)	>230 decomp.	3417, 3296, 1744, 1322, 1155	R

Příklad 4



Proces 1

Do roztoku zlúčeniny (XXV, 20,94 g, 99,8 mmol) v 200 ml dichlórmetáne bol pridaný N-metylmorfolín (22 ml, 2x99,8 mmol) a p-styrénsulfonylchlorid (20,27 g, 99,8 mmol) za chladenia ľadom. Výsledná zmes bola miešaná 15 hodín pri izbovej teplote. Zmes bola premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokom uhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva bola vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol nanesený na silikagéllovú chromatografickú kolónu a frakcie eluované etylacetátom/hexánom/chloroformom=1/3/1 boli zbierané,

premyté hexánom za získania požadovanej zlúčeniny (XXXI, 28,93 g, výťažok 85 %, bod topenia 118 až 120 °C).

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3419, 3283, 1716, 1348, 1168.

NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0,85 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 2,04 (m, 1H), 3,62 (dd, $J=9,8, 4,5$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 5,41 (dd, $J=0,5, 10,9$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J=0,5, 17,6$ Hz, 2H).

Proces 2

Roztok zlúčeniny (XXXI, 5,09 g, 15 mmol) v dichlórmétáne (300 ml) bol spracovaný ozónom pri -78 °C počas 15 minút. Do reakčnej zmesi bol pridaný metylsulfid (22 ml, 20x15 mmol) a výsledná zmes bola postupne zahrievaná na izbovú teplotu počas 80 minút a koncentráciou vo vákuu vzniklo 6,03 g derivátu aldehydu XXXII.

IR (CHCl_3 , ν max cm^{-1}) 3322, 1710, 1351, 1170.

NMR(CDCl_3 , δ ppm): 0,85 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,22 (s, 9H), 2,07 (m, 1H), 3,69 (dd, $J=4,5, 9,9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 4H), 10,08 (s, 1H).

Proces 3

Do roztoku zlúčeniny (XXXII, 6,02 g, 15 mmol) v 60 ml etanolu a 15 ml tetrahydrofuránu bolo pridané 2,72 g (1,05 x 15 mmol) benzénsulfonylhydrazidu pri izbovej teplote a výsledná zmes bola miešaná počas 2 hodín. Reakčná zmes bola koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol nanesený na silikagélovú chromatografickú kolónu a frakcie eluované chloroformom/etylacetát=1/4 boli zbierané, a rekryštalizáciou z etylacetátu dávajú požadovanú zlúčeninu (XXXIII, 4,43 g, bod topenia 163 až 164 °C, 60 % výťažok z procesu 2).

Elementárna analýza $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$

Výpočítané : C 53,32, H 5,90, N 8,48, S 12,94

Nájdené : C; 53,15, H 5,87, N 8,32, S 12,82

$[\alpha]_D -11,6 \pm 1,0$ ($c=0,509$ DMSO 25 °C)

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 23430, 3274, 1711, 1364, 1343, 1172.

NMR (CDCl₃, δ ppm): 0,84 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,19 (s, 9H), 2,00 (m, 1H), 3,63 (dd, J=4,5, 9,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,50-7,68 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,96-8,02 (m, 2H), 8,16 (brs, 1H).

Proces 4

Do roztoku 4-(metylmerkapt)anilínu (0,14 ml, 1,11x1 mmol) v 50 % etanole bolo pridané 0,3 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a výsledná zmes bola miešaná pri vonkajšej teplote 0 až 5 °C. Zmes bola pridaná do roztoku dusitanu sodného (78,4 mg, 1,14x1 mmol) v 1 ml vody a výsledná zmes bola miešaná počas 15 minút pri rovnakej teplote. Do roztoku zlúčeniny (XXXIII, 496 mg, 1 mmol) v 5 ml bezvodého pyridínu bola pridaná vyššie uvedená reakčná zmes počas 8 minút pri -25 °C. Zmes bola miešaná ďalšie 4 hodiny od -15 °C do izbovej teploty, naliata do vody a extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokom uhličitanu sodného a vodou, vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol nanesený na silikagelovú chromatografickú kolónu a frakcie eluované chloroformom/etylacetátom=1/9 boli zbierané za vzniku požadovanej zlúčeniny (XXXIV, 374 mg, výťažok 74 %).

Elementárna analýza C₂₃H₂₉N₅O₄S₂·0,3 H₂O

Vypočítané : C 54,27, H 5,86, N 13,76, S 12,60

Nájdené : C; 54,25, H 5,77, N 13,87, S 12,52

[α]_D-11,6 $\pm$ 1,0(c=0,509 DMSO 25 °C)

IR (KBr, ν max cm⁻¹) 3422, 3310, 1705, 1345, 1171.

NMR (D₆-DMSO, δ ppm): 0,83 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,86 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,19 (s, 9H), 2,00 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,54 (dd, J=6,3, 9,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,00 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,10 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,33 (d, J=9,6 Hz, 2H), 8,34 (d, J=8,7 Hz, 2H).

Proces 5

Roztok zlúčeniny (XXXIV, 353 mg) v 2,5 ml dichlórmetáne a 2,5 ml kyseliny trifluóroctovej bol miešaný 3 hodiny pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola koncentrovaná vo vákuu a výsledný zvyšok bol premytý etyléterom za vzniku zlúčeniny (31, 308 g, výťažok 98 %).

Výsledky sú ukázané v tabuľke 5.

Príklady 32 až 62

Zlúčeniny (32) až (62) boli syntetizované podobným spôsobom, ktorý bol popísaný vo vyššie uvedených metódach. Výsledky sú uvedené v tabuľke 5 a 6.

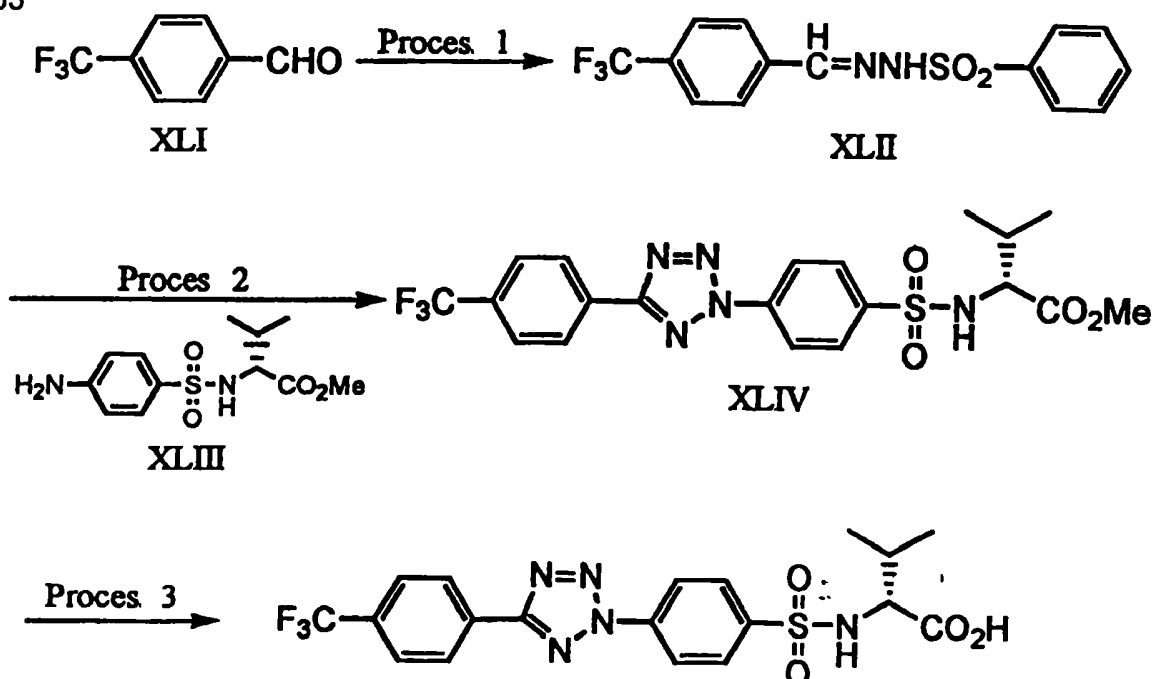
Tabuľka 5

Referenčná vzorka číslo	Zlúče- nina číslo	$[\alpha]_D$ (DMSO)	b.v (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Konfigurácia asymetrické- ho uhlíku
31	31		194-195	1720,1343,1166	R
32	32		215-216	3700-2200, 3278, 1634, 1337, 1160	R
33	33	$-2,8 \pm 0,9$ (21,5°C, c=0,499)	194-195	3700-2200, 3278, 1634, 1337, 1160	R
34	34		188-190	2500-3600, 3445, 3325, 2104, 1727, 1687, 1347, 1168	R
35	35	$+17,9 \pm 1,1$ (22°C, c=0,508)	195-196	3700-2200(br), 3411, 3271, 1749, 1719, 1331, 1165	R
36	36	$+16,0 \pm 0,6$ (22°C, c=1,004)	203-205	3394,1757, 1738, 1331, 1163	R
37	37	$+18,7 \pm 0,6$ (25°C, c=1,005)	199-201	3468,1718, 1685, 1334, 1170	R
38	38	$-9,9 \pm 1,0$ (24°C, c=0,503)	227-228	3422,3289,1696, 1348, 1171	R
39	39	$-10,7 \pm 1,0$ (24,5°C, c=0,504)	208-209	3700-2200(br),3260,1746, 1726, 1715, 1334, 1170	R
40	40	$-22,9 \pm 1,2$ (23°C, c=0,510)	205-207	3413,1700,1314,1157	R
41	41	$-1,7 \pm 0,4$ (24°C, c=1,001)	205-207	3286,1730,1343,1165	R
42	42		197-200	3255,1650,1510,1333,1165	R
43	43	$-3,9 \pm 0,4$ (24°C, c=1,000)	208-210	3452,3351,1715,1347,1167	R
44	44		189-191	3441,3296,1726,1686,1346, 1168	R
45	45	$-33,4 \pm 1,5$ (22°C, c=0,5009 MeOH)	188,5-189,5	3432m3292,1714,1688,1347, 1165	R
46	46	$-31,3 \pm 1,4$ (22°C, c=0,508 MeOH)	175-177	3372,3334,3281,1730,1712, 1348,1173	R
47	47	$-9,5 \pm 0,5$ (24°C, c=1,003)	220-222	3446,3350, 1711,1347,1170	R
48	48	$-16,1 \pm 1,1$ (24°C, c=1,000)	217-219	3358,3249,1726,1336,1163	R
49	49	$+1,8 \pm 0,8$ (24°C, c=0,504)	217-220	3333,1697,1732,1344,1170	S
50	50		217-219	3437,3332,1732,1695,1345, 1169	S
51	51	$-9,3 \pm 1,0$ (25°C, c=0,504)	204-206	3289,1696,1348,1175	R

Tabuľka 6

Referenčná vzorka číslo	Zlúče- nina číslo	$[\alpha]_D$ (DMSO)	b.v. (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Konfigurácia asymetrické- ho uhlíku
52	52	$-32,9 \pm 1,5$ (25°C, c=0,504)	152-154	3298,1739,1337,1163	R
53	53	$-11,8 \pm 1,0$ (26°C, c=0,503)		3289,2231,1749,1345,1167	R
54	54	$-9,5 \pm 1,0$ (25°C, c=0,508)	192-193	3329,1728,1370,1172	R
55	55	$-11,5 \pm 1,0$ (25°C, c=0,500)		3437,1686,1609,1340,1169	R
56	56	$-8,8 \pm 1,0$ (25°C, c=0,500)		3262,1716,1653,1337,1170	R
57	57	$+2,4 \pm 0,9$ (25°C, c=0,501)	198-200	3268,1709,1346,1165	R
58	58	$-12,7 \pm 1,1$ (26°C, c=0,503)		3342,1719,1683,1315,1161	R
59	59		163-165	3214,1756,1724,1345,1164	R
60	60	$-105,4 \pm 2,9$ (27°C, c=0,501)	216-219	3334,3165,1740,1341,1162	R
61	61	$-3,8 \pm 0,9$ (27°C, c=0,506)	184-187	3190,1744,1512,1313,1148	R
62	62	$-5,0 \pm 0,9$ (27°C, c=0,503)	204-207	3285,1717,1652,1604,1425, 1342,1169	R

Príklad 63



Proces 1

Do roztoku zlúčeniny (XXV, 755 mg, 4,5 mmol) v 12 ml dichlórmetáne bol pridaný N-metylmorfolín (1,49 ml, 3x4,5 mmol) a 5-brómtiofén-2-sulfonylchlorid (1,24 g, 1,05 x 4,5 mmol) za chladenia ľadom. Po 15 hodinovom miešaní pri izbovej teplote bola zmes premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokom uhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva bola vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Výsledný zvyšok bol nanesený na chromatografickú silikagélovú kolónu a frakcie eluované etylacetátom/n-hexánom=1/3 boli zbierané, premyté n-hexánom za vzniku požadovanej zlúčeniny (XXXV, 1,32 g, výťažok 82 %, bod topenia 109 až 100 °C).

$[\alpha]_D -34,5 \pm 0,7$ (c=1,012 CHCl₃ 25 °C)

IR (CHCl₃, v max cm⁻¹) 1737, 1356, 1164, 1138.

NMR (CDCl₃, δ ppm): 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,00 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (dd, J=5,2 10,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J=4,1 Hz, 1H).

Proces 2

Do odplyneného roztoku zlúčeniny (XXXV, 40 mg, 1,12 mmol) v 5 ml dimetylformamidu bol pridaný 4-metoxyfenylacetylén (222 mg, 1,5 x 1,12 mmol) a jodid meďnatý (21 mg, 0,1 x 1,12 mmol) v atmosfére dusíka. Bis(trifenylfosfín)paládiumdichlorid meďnatý (21 mg, 0,1 x 1,12 mmol) a trietylamin (0,47 ml, 3x1,12 mmol) boli pridané do reakčnej zmesi. Výsledná zmes bola odplynená a miešaná počas noci v atmosfére argónu pri 50 °C. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom. Organická vrstva bola premytá 1N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokom uhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva bola vysušená nad síranom sodným roztokom uhličitanu sodného vo vákuu. Výsledný zvyšok bol chromatografovaný na kolóne so silikagélom. Frakcie eluované n-hexánom/etylacetátom=2/1 boli zbierané a rekryštalizované z etylacetátu/hexánu za vzniku požadovanej zlúčeniny (XXXVI, 392 mg, výťažok 86 %, bod topenia 131 až 132 °C).

Elementárna analýza C₁₉H₂₁NO₅S₂·0,2 H₂O

Vypočítané : C 55,51, H 5,25, N 3,41, S 15,60

Nájdené : C; 55,80, H 5,19, N 3,38, S 15,36

IR (KBr, v max cm⁻¹) 3268, 2203, 1736, 1604, 1524, 1348, 1164.

NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0,90 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,00 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (dd, $J=5,0, 10,2$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=4,0$ Hz, 1H).

Proces 3

Do roztoku zlúčeniny (XXXVI, 470 mg, 1 mmol) v 8 ml tetrahydrofuránu a 8 ml metanolu bol pridaný 5,1 1N NaOH. Výsledná zmes bola miešaná 6 hodín pri 60 °C. Reakčná zmes bola koncentrovaná vo vákuu, aby sa odstránilo organické rozpúšťadlo a výsledok bol zriedený etylacetátom. Zmes bola okyslená vodným roztokom kyseliny citrónovej a extrahovaná etylacetátom. Organické vrstvy boli premyté soľným roztokom, vysušené nad síranom sodným a koncentrované vo vákuu za vzniku požadovanej zlúčeniny (63, 373 mg, výťažok 100%). Výsledky sú ukázané v tabuľke 7.

Príklady 64 až 89

Zlúčeniny (64) až (89) boli syntetizované podobným spôsobom, ktorý bol popísaný vo vyššie uvedených metódach. Výsledky sú uvedené v tabuľkách 7 a 8.

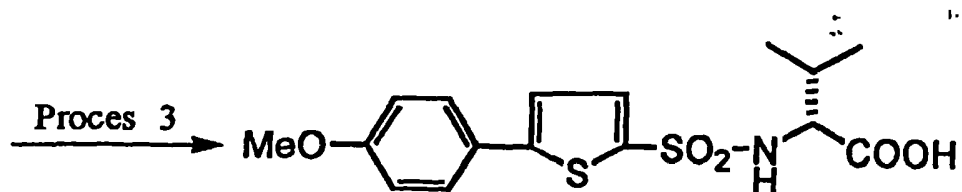
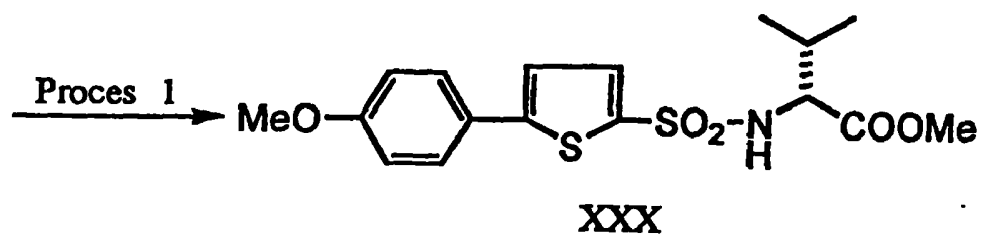
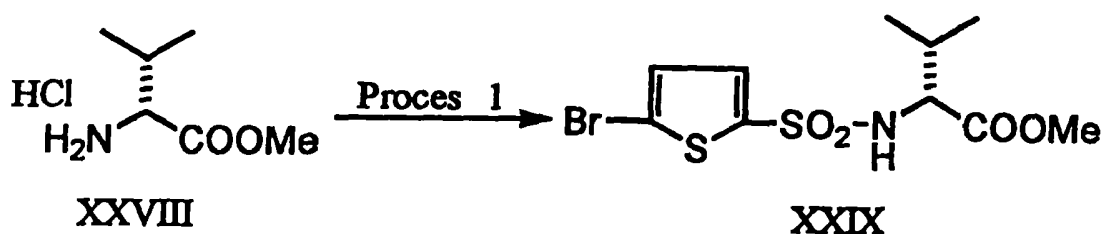
Tabuľka 7

Referenčná vzorka číslo	Zlúče- nina číslo	$[\alpha]_D$ (DMSO)	b v. (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Konfigurácia asymetrické- ho uhlíku
63	63		194-195	1710, 1604, 1351, 1216	R
64	64	$-7,6 \pm 1,0$ (25°C, c=0,503)	157-158	3268, 2208, 1712, 1430, 1414, 1350, 1163, 1143	R
65	65		191-193	3290, 3200, 1670, 1650 (Nujol)	R
66	66	$-3,5 \pm 0,4$ (22°C, c=1,004)	153-154	3280, 3234, 1723, 1486, 1423, 1345, 1228, 1150, 1115, 1088, 1014, 830, 811, 699	R
67	67		149-150	1695, 1334, 1184	R
68	68		180-182	1729, 1675, 1340, 1168	R
69	69			1605, 1523, 1340, 1151	R
70	70		201-202	3389, 3370, 2207, 1666, 1427, 1329, 1161	R
71	71		182-187	3260, 1670, 1635, 1335, 1160	R
72	72			3410, 2919, 2207, 1668, 1593, 1519, 1487, 1457, 1426	R
73	73	$+19,8 \pm 0,6$ (23°C, c=1,008)	227-229	1736, 1618, 1398, 1168	R
74	74		196-199	3408, 3381, 3296, 3264, 2218, 1676, 1642, 1605, 1590, 1568, 1556, 1516, 1457, 1425	R
75	75	$-8,4 \pm 0,5$ (22.5°C, c=1,005)	148-149	3329, 2209, 1703, 1351, 1167	R
76	76	$+21 \pm 0,6$ (22.5°C, c=1,012)	171-173	3431, 2205, 1713, 1353, 1161	R
77	77	$-6,6 \pm 0,5$ (23°C, c=1,008)	208-209	3335, 2202, 1733, 1351, 1163	R
78	78	$+20,1 \pm 0,6$ (23°C, c=1,000)		3383, 2202, 1747, 1323, 1158	R
79	79	$-15,6 \pm 0,6$ (23°C, c=1,001)	156-157	3260, 2206, 1709, 1351, 1162	R
80	80			3410, 2207, 1668, 1593, 1338, 1156	R
81	81	$+10,3 \pm 1,0$ (26°C, c=0,504)	218-219	3459, 3384, 2208, 1720, 1338, 1159	R
82	82			3412, 3257, 2202, 1741, 1604, 1338, 1156	R
83	83	$+19,9 \pm 0,6$ (24°C, c=1,007)	224-226	3406, 3254, 2203, 1723, 1341, 1161	R

Tabuľka 8

Referenčná vzorka číslo	Zlúče- nina číslo	$[\alpha]_D$ (DMSO)	b.v. (°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Konfigurácia asymetrické- ho uhlíku
84	84	$-8,9 \pm 0,5$ (24°C, c = 1,000)	204-207	3513, 3227, 2205, 1712, 1330, 1162	R
85	85	$-4,6 \pm 0,5$ (24°C, c = 1,002)	215-217	3491, 3263, 2207, 1720, 1354, 1338, 1160	R
86	86	$+18,5 \pm 2,9$ (26°C, c = 0,205)	214-218	3402, 3308, 2199, 1736, 1380, 1344, 1162	R
87	87	$-12,4 \pm 1,0$ (27°C, c = 0,502)	158-160	3336, 3166(br), 2193, 1735, 1698, 1377, 1164	R
88	88	$+22,7 \pm 1,3$ (25°C, c = 0,500)	227-229	3600-2400(br), 1736, 1618, 1398, 1168	R
89	89		196-199	3408, 3296, 2218, 1676, 1642, 1376, 1355, 1164	R

Příklad 90



Proces 1

Do roztoku zlúčeniny (XXXVII, 5 g, 12,8 mmol) v 50 ml dichlórmetáne bol pridaný N-metylmorfolín (4,2 ml, 3x12,8 mmol), p-nitrobenzénsulfonylchlorid (3,78 g, 1,2 x 12,8 mmol) za chladienia ľadom. Reakčná zmes bola miešaná počas noci a premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokom uhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva bola vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Výsledný zvyšok bol rekryštalizovaný z acetónu-n-hexánu za vzniku požadovanej zlúčeniny (XXXVIII, 505 g, výťažok 97,8 %, bod topenia 172 až 174 °C).

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3417, 3281, 1745, 1529, 1353, 1168.

NMR (D_6 -DMSO, δ ppm): 2,85 (dd, $J=9,8, 14,6$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=4,8, 14,4$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 6,84-7,30 (m, 5H), 7,53 (d, $J=8,6$ Hz, 2h), 7,94 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 8,83 (brs, 1H), 10,37 (s, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +43,5 \pm 1,6$ ($c=0,508$ DMSO 25 °C)

Proces 2

Roztok zlúčeniny (XXXVIII, 5 g) v 50 ml metanolu a 10 ml formamidu bol hydrogénovaný použitím 10 % Pd/C (1 g) 1 hodinu pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola odfiltrovaná a filtrát bol koncentrovaný vo vákuu. Zvyšok bol rekryštalizovaný z chloroformu/etyléteru za vzniku požadovanej zlúčeniny (XXXIX, 3,43 g, výťažok 74,1 %, bod topenia 158 až 160 °C).

IR (KBr, ν max $^{-1}$) 3468, 3378, 3283, 1737, 1623, 1596, 1335, 1320, 1155.

NMR (D_6 -DMSO, δ ppm): 2,85 (dd, $J=6,9, 14,2$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J=8,2, 14,2$ Hz, 1h), 3,30 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,56 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,90-7,10 (m, 3H), 7,20-7,38 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 2H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10,1 \pm 1,0$ ($c=0,503$ DMSO 25 °C)

Proces 3

Do roztoku zlúčeniny (XXXIX, 500 mg, 1,3 mmol) v 13 ml dichlórmetánu bol pridaný N-metylmorfolín (0,29 ml, 2 x 1,3 mmol) a p-brómbenzoylchlorid (371 mg, 1,3 x 1,3 mmol) za chladienia ľadom a výsledná zmes bola miešaná počas noci pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi bol pridaný metyletylketón a reakčná zmes bola premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokom uhličitanu sodného a

vodou. Organická vrstva bola vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Výsledný zvyšok bol rekryštalizovaný z acetónu-n-hexánu za vzniku požadovanej zlúčeniny (XL, 720 mg, výťažok 100 %, bod topenia 215 až 218 °C).

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3468, 3378, 3283, 1737, 1623, 1596, 1335, 1320, 1155.

NMR (D_6 -DMSO, δ ppm): 2,85 (dd, $J=6,9, 14,2$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J=8,2, 14,2$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,56 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,90-7,10 (m, 3H), 7,20-7,38 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 2H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10,1 \pm 1,0$ ($c=0,503$ DMSO 25 °C)

Proces 3

Do roztoku zlúčeniny (XXXIX, 500 mg, 1,3 mmol) v 13 ml dichlórmetánu bol pridaný N-metylmorfolín (0,29 ml, 2x1,3 mmol) a p-brómbenzoylchlorid (371 mg, 1,3 x 1,3 mmol) za chladenia ľadom a výsledná zmes bola miešaná počas noci pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi bol pridaný metyletylketón a reakčná zmes bola premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokom uhličitanu sodného a vodou. Organická vrstva bola vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Výsledný zvyšok bol rekryštalizovaný z acetónu-n-hexánu za vzniku požadovanej zlúčeniny (XL, 720 mg, výťažok 100 %, bod topenia 215 až 218 °C).

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3330, 1787, 1732, 1668, 1348, 1337, 1157.

NMR (D_6 -DMSO, δ ppm): 2,90 (dd, $J=8,0, 13,4$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,06 (dd, $J=7,0, 14,8$ Hz, 1H), 3,97 (dt, $J=8,2, 8,2$ Hz, 1H), 6,90 – 7,10 (m, 3H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,62 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 10,59 (s, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1,9 \pm 0,8$ ($c=0,51$ DMSO 25 °C)

Proces 4

Do roztoku zlúčeniny (XL, 07 mg) v 6 ml dimetylsulfoxidu bolo pridané 2,9 ml 1N NaOH. Výsledná zmes bola miešaná 5 hodín pri izbovej teplote. Do zmesi bola pridaná voda a okyslená 2N kyselinou chlorovodíkovou. Vyzrážané kryštály boli zobrahané a premyté vodou za vzniku zlúčeniny (90, 720 mg, výťažok 78,7 %). Výsledky sú ukázané v tabuľke 9.

Príklady 91 až 94

Zlúčeniny (91) až (94) boli syntetizované podobným spôsobom, ktorý bol popísaný u vyššie uvedených metód. Výsledky sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9

Referenčná vzorka číslo	Zlúče- nina číslo	$[\alpha]_D$	b.v.(°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Konfigurácia asymetrické- ho uhlíku
90	90	$+3,0 \pm 0,9$ (25°C, c = 0,501)	215-218	2800-3640, 3328, 1727, 1668, 1590, 1514, 1316, 1154	R
91	91		211-213	1719, 1629, 1340, 1156	R
92	92		170-175	1730, 1651, 1603, 1333, 1161	R
93	93		242-244	2840-3600, 3346, 1752, 1726, 1656, 1610, 1324, 1160	R
94	94		235- 235,5	2550-3600, 3318, 1742, 1667, 1591, 1334, 1161	R

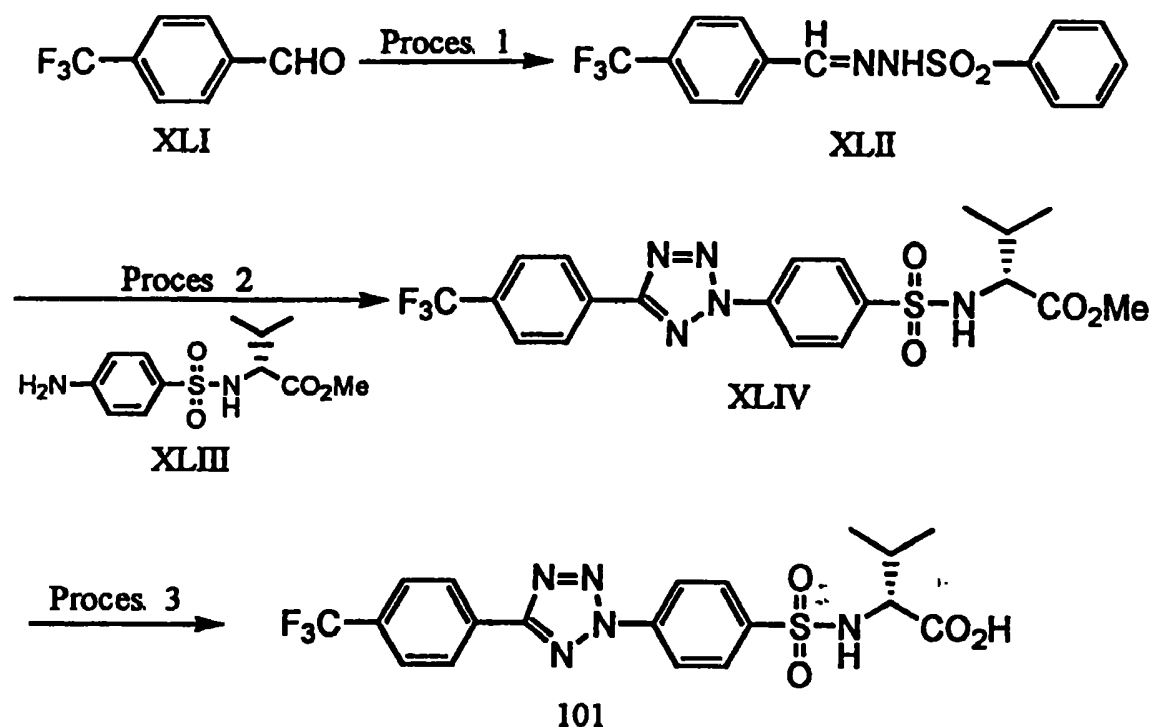
Príklady 95 až 100

Zlúčeniny (95) až (100) boli syntetizované podobným spôsobom, ktorý bol popísaný vo WO 97/27174 a vo vyššie uvedených metódach. Výsledky sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10

Referenčná vzorka číslo	Zlúče- nina číslo	$[\alpha]_D$	b.v.(°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Konfigurácia asymetrické- ho uhlíku
95	95	$-29,4 \pm 1,4$ (25°C, c = 0,504)	166-169	3437, 1737, 1376, 1162	R
96	96	$-32,0 \pm 1,4$ (25°C, c = 0,503)	178-179	3280, 1702, 1351, 1165	R
97	97	$-9,2 \pm 1,0$ (25°C, c = 0,503)	184-186	3282, 1711, 1354, 1164	R
98	98		220-223	3202, 1748, 1707, 1376, 1156	R
99	99	$-9,9 \pm 1,0$ (26°C, c = 0,504)	227-230	3258, 1725, 1352, 1159	R
100	100	$-6,2 \pm 0,9$ (24°C, c = 0,503)	203-205	3437, 3318, 1709, 1343, 1162	R

Príklad 101



Proces 1

Roztok benzénsulfonylhydrazidu (1,722 g, 10 mmol) a zlúčeniny (XLI, 1,43 ml, 1,5 x 10 mmol) v 20 ml etanolu a 2 ml tetrahydrofuránu bol miešaný 3 hodiny pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, soľným roztokom, vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol kryštalizovaný z hexánu/etylacetátu za vzniku zlúčeniny (XLII, 2,873 g, výťažok 87,5 %, bod topenia 142 – 144 °C).

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3431, 3178, 1325, 1169, 1123.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 7,51-7,72 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 8,24 (brs, 1H).

Elementárna analýza $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Vypočítané : C 51,22, H 3,38, F 17,36, N 8,53, S 9,77

Nájdené : C 51,22, H 3,38, F 17,50, N 8,59, S 9,69

Proces 2

Do roztoku zlúčeniny (XLIII, 572 mg, 2 mmol) v 20 ml 50% vodného etanolu bolo pridané 0,84 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a výsledná zmes bola miešaná pri vnútornej teplote od 0 do 5 °C. Do zmesi bol pridaný roztok dusitanu sodného (168 mg, 1,2 x 2 mmol) v 3 ml vody a výsledná zmes bola miešaná 1 hodinu pri rovnakej teplote a miešaná počas noci pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi bola pridaná voda a výsledná zmes bola extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola premytá 2N kyselinou chlorovodíkovou, 1N hydroxidom draselným, nasýteným soľným roztokom, vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol chromatografovaný na kolóne so silikagélom a frakcie eluované chloroform/metanolom=50/1 boli zbierané, rekryštalizované z acetónu/hexánu za vzniku zlúčeniny (XLIV, 637 mg, výťažok 65,9 %, bod topenia 189 až 191 °C).

IR (KBr, $\nu_{\max}^{-1}$) 3282, 1735, 1350, 1328, 1165, 1127.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0,90 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 2,10 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,85 (dd, $J=4,8, 9,9$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,36-8,42 (m, 4H).

$[\alpha]_D^{+25} +3,9 \pm 0,9$ ($c=0,512$ DMSO 25 °C)

Elementárna analýza $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

Vypočítané : C 49,69, H 4,17, F 11,79, N 14,49, S 6,63

Nájdené : C 49,52, H 4,17, F 11,73, N 14,50, S 6,66

Proces 3

Do roztoku zlúčeniny (XLIV, 637 mg, 132 mmol) v 8 ml tetrahydrofuránu a 8 ml metanolu bol pridaný 1N KOH. Výsledná zmes bola miešaná počas noci pri 60 °C. Reakčná zmes bola okyslená 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola premytá soľným roztokom, vysušená nad síranom sodným a koncentrovaná vo vákuu. Zvyšok bol rekryštalizovaný z acetónu/hexánu za vzniku zlúčeniny (101,585 mg, výťažok 94,4 %, bod topenia 198 až 200 °C). Výsledky sú ukázané v tabuľke č 11.

Príklady 102 až 121

Zlúčeniny (102) až (121) boli syntetizované podobným spôsobom, ktorý bol popísaný vo WO 97/27174 a vo vyššie uvedených metódach. Výsledky sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11

Referenčné vzorka číslo	Zluč enná číslo	$[\alpha]_D$ (DMSO)	b.v.(°C)	IR (ν cm ⁻¹) (KBr)	Konfigurácia asymetrické- ho uhlíku
101	101	-4,2 ± 0,9 (27°C, c=0,506)	203-208	3430,3290,1701,1610,1344, 1164	R
102	102	-9,1 ± 1,0 (26°C, c=0,504)	224-226	3409,3329,1741,1610,1590, 1321,1163	R
103	103	-17,4 ± 1,1 (27°C, c=0,506)	243-245	3335,1725,1348,1168	R
104	104	-7,7 ± 1,0 (25°C, c=0,504)	198-200	3270,1746,1326,1160	R
105	105		190-192	3339,3287,1719,1690,1350, 1167 (Nujol)	R
106	106	-9,4 ± 1,0 (25°C, c=0,500)	204-205	3317,3232,1762,1746,1379, 1161 (Nujol)	R
107	107	-11,7 ± 1,0 (25°C, c=0,505)	186-187	3302,3215,1762,1746,1378, 1161 (Nujol)	R
108	108	-2,2 ± 0,8 (25°C, c=0,505)	187-189	3184,1739,1322,1146(Nujo l)	R
109	109	+31,9 ± 1,4 (25°C, c=0,502)	125-126	3384,3268,1761,1712,1332, 1159 (Nujol)	R
110	110		188-190	3182,1739,1322,1146 (Nujol)	S
111	111	+33,7 ± 1,5 (25°C, c=0,504)	113-115	3286,1732,1683,1328,1162 (Nujol)	R
112	112	+7,8 ± 1,0 (25°C, c=0,502)	179-181	3293,1713,1348,1145 (Nujol)	S
113	113	-6,8 ± 0,9 (25°C, c=0,504)	153-154	3179,1741,1709,1324,1146 (Nujol)	R
114	114		194-195	3269,1709,1351,1152 (Nujol)	R
115	115		191-192	3445,3288,1719,1670,1595, 1450,1350,1163	R
116	116		199-201	3316,2962,1715,1341,1156	R
117	117		155-157	3272,1709,1350,1152	R
118	118	-7,9 ± 1,0 (26°C, c=0,504)	187-189	3316,1744,1309,1161	R
119	119	-8,0 ± 1,0 (26°C, c=0,503)	185-188	3284,1726,1370,1167,	R
120	120	-9,1 ± 1,0 (26°C, c=0,504)	194-196	3313,1739,1343,1164	R
121	121	-9,6 ± 1,0 (26°C, c=0,502)	191-193	3263,1746,1329,1159	R

Príklad testu

Príklad testu 1

5 týždňov starí samci krýs Slc-Wistar boli chované za podmienok pri izbovej teplote 25 °C, 40 až 60 % vlhkosti a 12-hodinovom cykle dňa a noci a kŕmené pevnou potravou (CA-1, Clea Japan) a vodou z vodovodu ad libitum. Po jednom týždni pripraveného chovu bola každá krysa daná do nehrdzavejúcej kovovej klietky na zaklimatizovanie sa počas jedného týždňa a na experiment boli použité 7 týždňov staré krysy (telesná hmotnosť : 150 až 180 g). E30 monoklonálna protilátka (J.J.N., vol. 36, p106, 1994) bola rozpustená so soľou v 100 μ l/0,4 ml a 0,4 ml na jedného živočicha bola podávaná chvostovou žilou. Zlúčenina (2) bola suspendovaná s 5% roztokom arabskej gummy a bola podaná dávka 100 mg zlúčeniny (2) raz denne od nasledujúceho dňa. Po podaní testovacej zlúčeniny boli krysy umiestnené do nehrdzavejúcej kovovej klietky a potom boli odoberané raz za 24 hodín vzorky moču. Po zmeraní objemu bol moč centrifugovaný pri 3000 rpm počas 10 minút pri izbovej teplote. Na zistenie bol použitý supernatant exkrécie močového proteínu. Močový proteín bol zistený pyrogallolovou červenou metódou (Micro TP-test Wako, Wako Zyanyaku). Množstvo exkrécie močového proteínu druhý deň v zlúčenine slúžiacej na liečenie bolo porovnané s jedným nosičom slúžiacim na liečenie a bol spočítaný inhibičný pomer exkrécie močového proteínu. Výsledky sú ukázané v tabuľke 11. Zlúčeniny (1) a (3) až (121) boli skúmané spôsobmi podobajúcimi sa vyššie popísaným metódam a výsledky sú ukázané v tabuľke 12. Obrázok 1 ukazuje močové exkrécie proteínu počas experimentu.

Tabuľka 12

Zlúčenina číslo	Inhibičná aktivita (%)	Zlúčenina číslo	Inhibičná aktivita (%)
1	44,6	63	36,0
2	31,1	64	36,7
3	28,9	65	37,6
4	56,3	66	31,3
5	21,6	67	13,5
6	27,1	69	25,5
7	48,0	70	25,8
8	14,4	71	30,4
9	30,5	72	21,1
10	2	73	14
11	12,2	80	21,1
12	33,4	81	9
13	17,8	82	22,8
16	32	84	26,6
24	11,5	86	34
26	10,7	88	25,6
31	40,9	89	36,5
32	56,5	90	31,2
33	25,5	91	52,0
35	50,7	92	54,3
36	22,1	93	29,3
37	33,6	94	21,5
38	29,4	95	21
39	49,7	101	29
40	10,2	104	27
41	16	108	35
44	19	114	2,7

Nasledujúci konečný deň (5. deň) boli živočíchy podrobené otvoreniu brušnej dutiny v anestézii pentobarbitalom a ľadviny boli ihneď odstránené po odstránení krvi a fixované v roztoku 10% formalínu alebo metacarnu. Fixované vzorky tkaniva vo formalíne boli vložené do parafínu. Sekcie boli zafarbené kyselinou jodistou Schiffovou reakciou a spracované svetelnou mikroskopiou. Parafínová sekcia tkanivových vzoriek metacornovým roztokom bola spracovaná imunohistochémiou s anti-PCNA protilátkou (myšací anti-PCNA IgG). Potom bolo spočítané číslo pozitívnych PCNA glomerulárnych buniek patriacich S fáze a v priebehu bunkového cyklu. Výsledky sú ukázané v tabuľke 2.

Nasledujúci konečný deň (5. deň) boli krvné vzorky zbrané a spracované za cieľom zistenia dusíka krvnej močoviny a plazmového kreatínu. Koncentrácia dusíka krvnej močoviny bola zmeraná kreatínovým testom Vako (Vako Zyunyaku). Výsledky sú ukázané na obrázku 3. Koncentrácia plazmového kreatínu bola zistená močovinovým dusíkatým B-testom Vako (Vako Zyunyaku). Výsledky sú ukázané na obrázku 4.

Príklad testu 2

Mezangiálne bunky izolované z glomerulu samčích Vistar krýs starých 4 týždne boli umiestnené do dier na doske pre tkanivové kultúry s 96 dierkami pri hustote 1000 buniek na dierku a kultivované v RPMI médiu obsahujúcom 20 % plodového telacieho séra po 24 hodín. Po nasledujúcej inkubácii 20 alebo 44 hodín, ^3H tymidín (100000 dpm/dierka) bol pridaný do bunkového kultivačného média. O štyri hodiny neskôr boli kultivované mezangiálne bunky premyté a následne urobená bunková lýzia s 0,1% SDS a deoxycholátom (0,1 mg/ml). Meranie inkorporácie ^3H tymidínu bolo zistené spočítaním rádioaktivity pomocou kvapalinového scintilačného prístroja a bol spočítaný pomer inkorporácie. Výsledky sú ukázané na obrázku 5.

Z výsledkov sumarizovaných na obrázku 1 a v tabuľke 12 bolo preukázané, že množstvá exkrécie močového proteínu v skupine, ktorej bola podávaná zlúčenina, signifikantne klesali. Je známe, že stúpajúca exkrécia močového proteínu je dobre asociovaná s poškodenými glomerulami (tak ako u človeka). Preto je proteín urie dobrým indikátorom renálnej dysfunkcie. Po injekcii E30 množstvo exkrécie močového proteínu významne vzrastá. Renálna funkcia v krysiach s E30 monoklonálnou protilátkou sa stáva zhubnou. V skupine, ktorej bola podaná

zlúčenina, bola exkrécia močového proteínu signifikantne znížená, čo indikuje, že zlúčenina slúži ako chrániace alebo liečivé činidlo proti glomerulárnemu poškodeniu.

Ako je ukázané na obrázku 2, bunková proliferácia bola znížená v testovanej skupine, ktorej bola podaná látka. Mimoriadna proliferácia mezangiálnych buniek je získaná v glomerule 5 dní po injekcii monoklonálnej protilátky (zistené svetelnou a elektrónovou mikroskopiou). Proliferačné bunky môžu byť detekované imunohistochemiou s PCNA špecifickým antigénom počas S fázy v priebehu bunkového cyklu. Preto porovnávacie štúdie množstva PCNA pozitívnych buniek na jeden glomerulos medzi skupinou (bol použitý iba nosič) a testovanou skupinou (bola použitá liečivá zlúčenina) poskytujú dôkaz, ako je popísané vyššie.

Obrázok 3 ukazuje, že koncentrácia močovinového dusíka v krvi v testovacej skupine s liečivom signifikantne klesá. Preto pokles renálnej funkcie (glomerulárny filtračný pomer) bol modifikovaný pridaním testovanej zlúčeniny indukujúcej, že zlúčenina slúži ako chrániace alebo liečivé činidlo proti glomerulárnemu poškodeniu.

Obrázok 4 ukazuje, že koncentrácia plazmového kreatínu v skupine s liečivou zlúčeninou signifikantne klesá. Preto pokles renálnej funkcie (glomerulárny filtračný pomer) bol modifikovaný pridaním testovanej zlúčeniny indukujúcej, že zlúčenina slúži ako chrániace alebo liečivé činidlo proti glomerulárnemu poškodeniu.

Obrázok 5 ukazuje, že testovaná zlúčenina inhibuje sérom indukovanú mezangiálnu proliferáciu od dávky závislého spôsobu. Tento experiment bol navrhnutý na definovanie, či inhibičný efekt testovanej zlúčeniny na mezangiálnu proliferáciu, ako je ukázané na obrázku 2, pochádzal z jeho priameho efektu (na bunky) alebo nie.

Ako je ukázané na predchádzajúcich výsledkoch, je jasne preukázané, že zlúčeniny predkladaného vynálezu potláčajú množstvo exkrécie močového proteínu a proliferácie mezangiálnych buniek väčšinou zaznamenaných v glomerulopatii. Stav chorôb vyskytujúcich sa v týchto experimentálnych modeloch je podobný ľudskej glomerulonefritide a diabetickej nefropatii. Preto zlúčeniny predkladaného vynálezu sú použiteľné ako prostriedok na prevenciu liečenia glomerulonefritídy a diabetickej nefropatie.

Príklad testu 3

Test inhibičných aktivít MMP-9 a MMP-2

Enzymové aktivity boli analyzované metódou popísanou Knight, C.G., a spol., (C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases. FEBS lett., 296(1992)263-266).

MMP-9 bol čistený použitím kombinácie procedúr popísaných v predchádzajúcich článkoch, ako sú Yasunori Okada, Yukio Gonoji, Katsumi Nak, Katsuro Tomita, Isao Nakanishi, Kazushi Iwata and Taro Hayakawa : Matrix metalloproteinase 9 (92-kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT1080 human fibrosarcoma cells. Purification and activation of the precursor and enzymic properties. J. Biol. Chem., 267(1992)21712-21719. Yasunori Okada, Tatsuhisa Morodomi, Jan J, Englhid, Ko Suzuki, Atsushi Yasuai, Isao Nakanishi, Guy Salvesen and Hideaki Nagase : Matrix metalloproteinase 2 from human rheumatoid synovial fibroblasts. Purification and activation of the precursor and enzymic properties, Eur. J. Biochem. 194 (1990)721-730. Robin V Ward, Rosalind M Hembry, John J Reynolds and Gillian Murphy : The purification of tissue inhibitor of metalloproteinase-2-from its 72 kda progelatinase complex. Biochem. J. 278(1991)179-187.

Krátko, ľudská fibrosarkomná bunková línia ATCC HT1080 bola kultivovaná na prítokovom modifikovanom médiu podľa Dulbecco (DMEN) obsahujúcom 10 % plodového telacieho séra pri 37 °C po 48 hodín. Následne bolo médium prítokovej kultúry zmenené za bezsérové DMEN médium na získanie média s koncentráciou 50ng/ml. Médium s pridaným TPA bolo centrifugované pri 3000 otáčkach za minútu po 15 minút a supernatant bol koncentrovaný na 450 mg v Toyo-Roshi UP-20 prístroji s ultrafiltrovanou membránou. Potom proNMP-9 v tomto koncentrovanom roztoku bol čistený použitím kolóny s Gelatin.Sepharose a Concanavalin A-Sepharose. Roztok obsahujúci proNMP-9 bol dialyzovaný, koncentrovaný (Toyo-Roshi UP-20) a aplikovaný na kolóny so Sephacryl S-200 a Green A nosičom pre separáciu od TIMP. Získaná preNMP-9 frakcia bola na testovanie TPCK-Trypsin (konečná koncentrácia 3 µg/µl reakčnou zmesou).

MMP-2 bol zakúpený od Yagai (Yamagata pref., Japan).

MoCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr(Dnp)-Ala-Arg-NH₂ bol ako substrát zakúpený od Peptide Institute (Osaka pref., Japan). Tento substrát bol rozpustený v DMSO pri koncentrácii 1 mM.

Reakčný pufr obsahuje 50 mM Tris-HCl pufru (pH 7,5) obsahujúceho 10 mM CaCl_2 , 0,3 M NaCl, 0,006 % Brij35 a 0,01% NaN_3 .

Testovacia metóda inhibičnej aktivity proti MMP-9:

1 μl testovacej zlúčeniny v DMSO bol pridaný do 48 μl reakčného pufru obsahujúceho 0,08 μl enzýmového roztoku. Po 60 minútach státia pri izbovej teplote bola reakcia naštartovaná pridaním 1 μl roztoku substrátu. Po 60 minútovej inkubácii pri izbovej teplote bola reakcia ukončená 100 μl 3% (obj.) kyseliny octovej a zmeraná fluorescencia pri excitácii 320 nm a emisii 405 nm (spektrofotofluorometer, Fluoroscanner, Ascent (Labsystem)).

Testovacia metóda inhibičnej aktivity proti MMP-2:

1 μl testovacej zlúčeniny v DMSO bol pridaný do 48,0 μl reakčného pufru obsahujúceho 0,05 μl enzýmového roztoku. Po 60 minútach státia pri izbovej teplote bola reakcia naštartovaná pridaním 1 μl roztoku substrátu. Po 60 minútovej inkubácii pri izbovej teplote bola reakcia ukončená 100 μl 3% (obj.) kyseliny octovej a zmeraná fluorescencia pri excitácii 320 nm a emisii 405 nm (spektrofotofluorometer, Fluoroscanner, Ascent (Labsystem)).

Meranie inhibičných aktivít IC_{50} bolo použité v nasledujúcich štyroch metódach

- A) reakcie so substrátom, enzýmom a inhibítorom
- B) reakcia so substrátom a inhibítorom, bez enzýmu
- C) reakcia so substrátom a enzýmom, bez inhibítora
- D) reakcia iba so substrátom.

IC_{50} hodnoty boli spočítané použitím nasledujúceho vzorca z každej fluorescenčnej hodnoty % inhibície = $\{-(A-B)/(C-D)\} \times 100$

IC_{50} znamená požadovanú koncentráciu inhibujúcu 50% enzýmovej aktivity.

Výsledky sú ukázané v tabuľke 13.

Tabuľka 13

Zlúčenina číslo	IC ₅₀ (MMP-2) (μ M)	IC ₅₀ (MMP-9) (μ M)
87	0,003687	0,01
95	0,0107	0,019
96	0,0015	0,0362
97	0,01557	0,1360
98	0,0953	0,787
99	0,00459	0,04926
103	0,00612	0,0278
104	0,00202	0,01867
105	0,04137	0,3042
106	0,02827	0,1037
107	0,00351	0,00825
108	0,00992	0,0312
109	0,00471	0,0132
110	0,0257	0,0947
111	0,01069	0,1042
112	0,02842	0,1263
113	0,005701	0,07179
114	0,02778	0,3161
115	0,181	4,61
116	0,01224	0,09401
117	0,002619	0,03098
118	0,002159	0,06161
119	0,001693	0,04549
120	0,0009195	0,005815
121	0,000561	0,148

Formulácia príkladu

Formulácia príkladu 1

Granule sú pripravované použitím nasledujúcich ingrediencií.

Ingrediencia

Zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I	10 mg
Laktóza	700 mg
Obilný škrob	274 mg
HPC-L	16 mg

1000 mg

Zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I a laktóza boli preosiate cez 60 mesh sito (počet očiek na štvorcový palec sita). Obilný škrob bol preosiaty cez 120 mesh sito. Preosiate látky boli zmiešané v mixéri. Vodný roztok HPC-L (nizkoviskózna hydroxypropylcelulóza) bola pridaná do zmesi a výsledná zmes bola hnetením granulovaná (pretlačením sitom s veľkosťou 0,5 až 1 mm mesh) a vysušená. Takto získané granule boli preosiate trepacím sitom (12/60 mesh) za vzniku požadovaných granúl.

Formulácia 2

Prášky na vyplnenie kapsúl sú pripravované použitím nasledujúcich ingrediencií.

Ingrediencia

Zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I	10 mg
Laktóza	79 mg
Obilný škrob	10 mg
Stearát horečnatý	1 mg

100 mg

Zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I a laktóza boli preosiate cez 60 mesh sito (počet ôk na štvorcový palec sita). Obilný škrob bol preosiaty cez 120

mesh sito. Tieto ingrediencie a stearát horečnatý boli miešané v mixéri. 100 mg po desaťnásobnom rozdrobení bolo naplnené do tvrdej želatínovej kapsule číslo 5.

Formulácia 3

Granule na vyplnenie kapsúl sú pripravované použitím nasledujúcich ingrediencií.

Ingrediencia

Zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I	15 mg
Laktóza	90 mg
Obilný škrob	42 mg
HPC-L	3 mg
	150 mg

Zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I a laktóza boli preosiate cez 60 mesh sito (počet ôk na štvorcový palec sita). Obilný škrob bol preosiaty cez 120 mesh sito. Po ich zmiešaní bol vodný roztok HPC-L pridaný do zmesi a výsledná zmes bola premiešaná, granulovaná a vysušená. Po vysušení boli granule lubrikované, 150 mg bolo naplnené do tvrdej želatínovej kapsule číslo 4.

Formulácia 4

Tablety sú pripravované použitím nasledujúcich ingrediencií.

Ingrediencie

Zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I	10 mg
Laktóza	90 mg
Mikrokryštalická celulóza	30 mg
CMC-Na	15 mg
Stearát horečnatý	5 mg
	150 mg

Zlúčenina reprezentovaná všeobecným vzorcom I, laktóza, mikrokryštalická celulóza a CMC-Na (sodná soľ karboxymetylcelulózy) boli preosiate cez 60 mesh sito a potom zmiešané. Výsledná zmes bola zmiešaná so stearátom horečnatým za

vzniku mixovaného prášku vhodného na tvorbu tabliet. Mixovaný prášok bol stlačený za vzniku 150 mg tabliet.

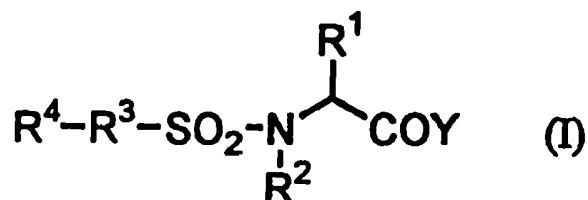
Priemyselná využiteľnosť

• Sulfonamidové deriváty prezentovaného vynálezu inhibujú iniciáciu a vývoj glomerulopatie, najmä glomerulonefritídy a diabetickej nefropatie a sú použiteľné ako liečivé a preventívne činidlo.

•

PATENTOVÉ NÁROKY

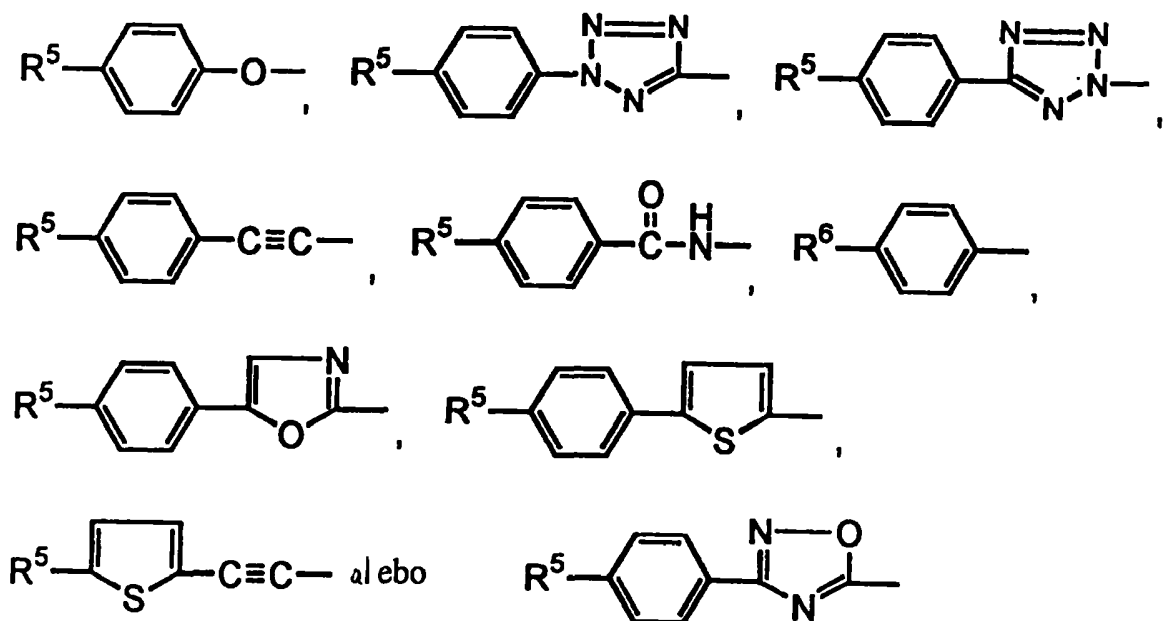
1. Prostriedok na liečbu alebo prevenciu glomerulopatie, *vyznačujúci sa tým*, že zahŕňa zlúčeninu všeobecného vzorca I :



kde R^1 a R^2 sú každý nezávislý vodíkový atóm, výhodne substituovaný krátkym alkylom, výhodne substituovaný arylom, výhodne substituovaný aralkylom, výhodne substituovaný heteroarylom alebo výhodne substituovaný heteroarylalkylom ;

R^3 je 1,4-fenylén alebo 2,5-tioféndiyl ;

R^4 je substituent všeobecného vzorca



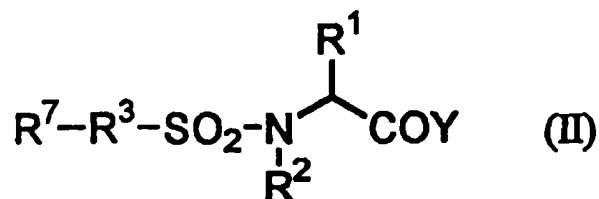
kde R^5 je atóm vodíka, hydroxyskupina, výhodne substituovaný krátkou alkyloxyskupinou, merkpto, krátkou alkyltioskupinou, cykloalkylom, halogénom, karboxyskupinou, krátkym alkyloxykarbonylom, nitroskupinou, krátkym haloalkylom, aryloxyskupinou, výhodne substituovanou aminoskupinou, guanidinoskupinou, výhodne substituovanou krátkym alkylom, krátkym alkenylom, krátkym alkynylom, acylom, acyloxyskupinou, $\text{-CONR}^A\text{R}^B$, -

$N(R^C)COR^D$ (kde R^A , R^B a R^C sú rovnaké alebo rôzne, vybrané zo skupiny obsahujúcej atóm vodíka, krátky alkyl alebo aralkyl; R^D je krátky alkyl, aryl a aralkyl), výhodne substituovaný nearomatickou heterocyklickou skupinou alebo výhodne substituovaný heteroarylom ;

R^6 je výhodne substituovaný krátkym alkylom, cykloalkylom, krátkou alkyloxyskupinou, halogénom, krátkou alkyltioskupinou, výhodne substituovanou aminoskupinou, karboxyskupinou, krátkym alkyloxykarbonylom, aryloxyskupinou, fenylo, výhodne substituovaným nearomatickou heterocyklickou skupinou alebo výhodne substituovaným heteroarylom ; a

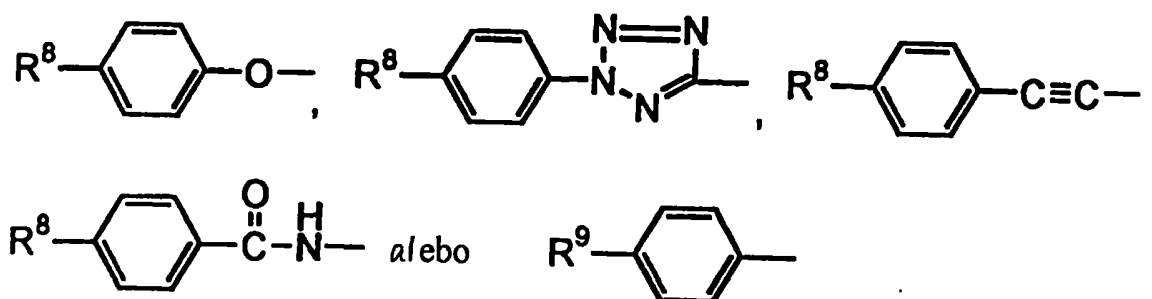
Y je NHOH alebo OH, jeho opticky aktívne substancie, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

2. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca II :



kde R^1 , R^2 a R^3 sú definované vyššie ;

R^7 je substituent všeobecného vzorca :



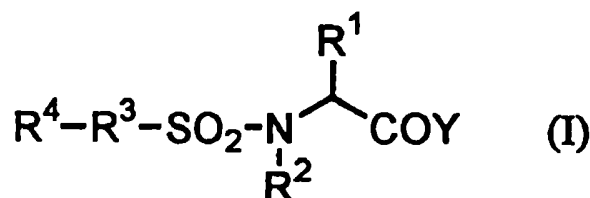
kde R^8 je atóm vodíka, hydroxyskupina, krátka alkyloxyskupina, merkaptoskupina, krátka alkyltioskupina, cykloalkyl, halogén, karboxyskupina,

krátka alkyloxykarbonylskupina, nitroskupina, guanidinoskupina, výhodne substituovaná krátkym alkylom, krátkym alkenylom, krátkym alkynylom, alkynoylom, acyloxyskupinou alebo výhodne substituovaná heteroarylom ;

R^9 je výhodne substituovaný krátkym alkylom, cykloalkylom, karboxyskupinou, krátkym alkyloxykarbonylom, aryloxyskupinou alebo fenylom ; a

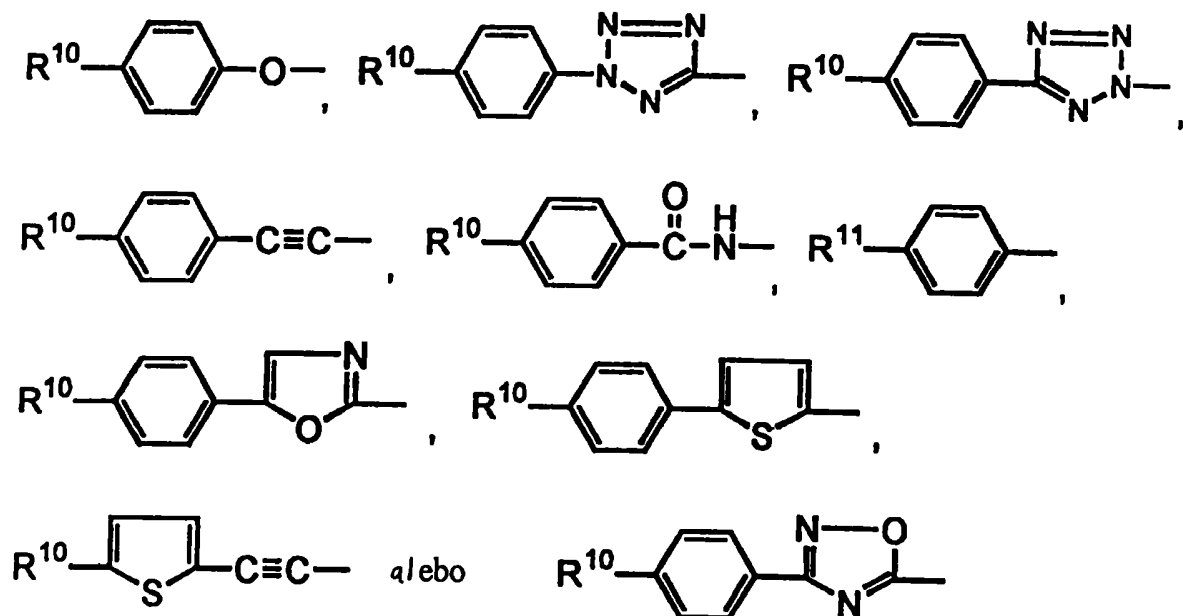
Y je NHOH alebo OH, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

3. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa zlúčeninu všeobecného vzorca I :



kde R^1 , R^2 a R^3 sú definované vyššie ;

R^4 je substituent všeobecného vzorca:

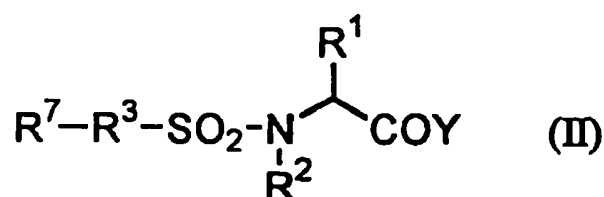


kde R^{10} je vodíkový atóm, výhodne substituovaný krátkou alkyloxyskupinou, krátkou alkyltioskupinou, halogénom, výhodne substituovaný krátkym alkylom alebo výhodne substituovaný nearomatickou heterocyklickou skupinou;

R^{11} je výhodne substituovaný krátkym alkylom, krátkou alkyltioskupinou, halogénom, výhodne substituovaný aminoskupinou, fenylom, výhodne substituovaný nearomatickou heterocyklickou skupinou alebo výhodne substituovaný heteroarylom ; a

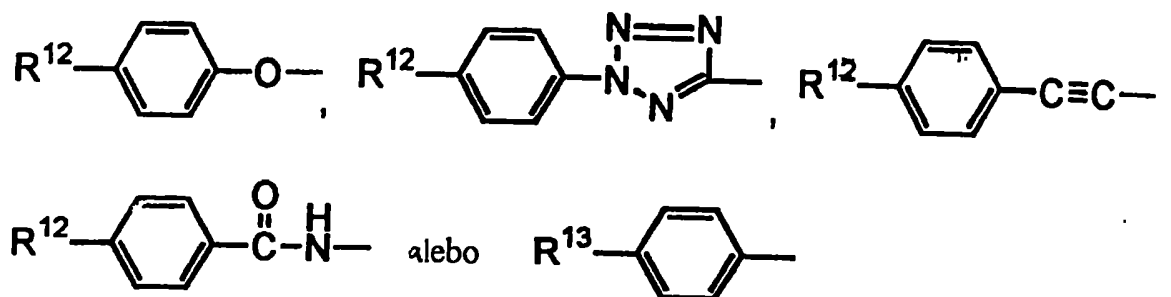
Y je NHOH alebo OH, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

4. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca II :



kde R^1 , R^2 a R^3 sú definované vyššie ;

R^7 je substituent všeobecného vzorca:

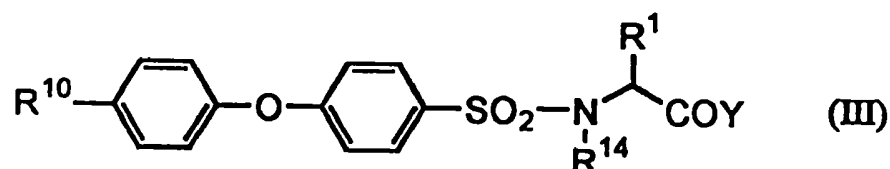


kde R^{12} je vodíkový atóm, halogén, nitroskupina, výhodne substituovaný krátkym alkylom, krátkou alkyloxyskupinou alebo krátkou alkyltioskupinou ;

R^{13} je výhodne substituovaný krátkym alkylom alebo fenylom ; a

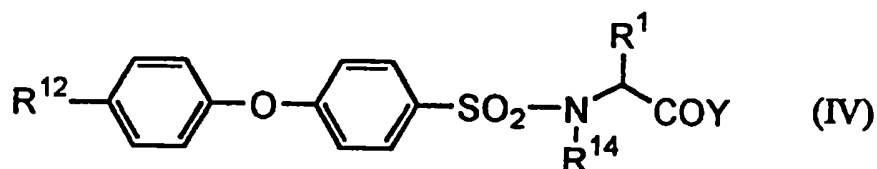
Y je NHOH alebo OH, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

5. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca III :



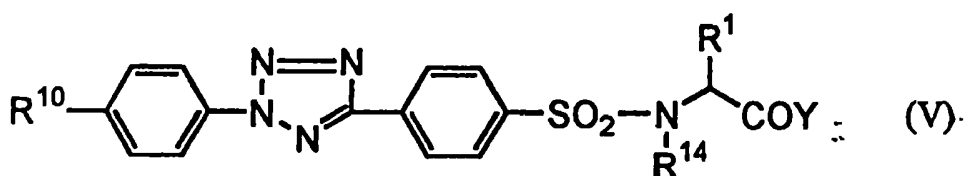
kde R^1 , R^{10} a Y sú definované vyššie ; a R^{14} je vodíkový atóm alebo krátky alkyl, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

6. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca IV



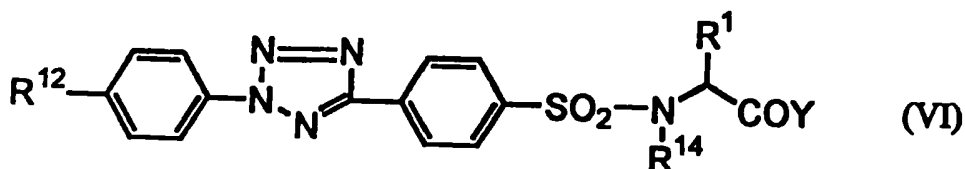
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

7. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca V :



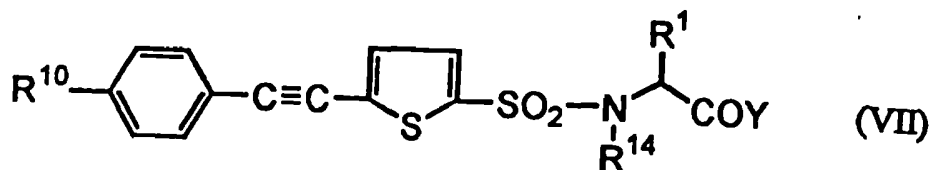
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

8. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca VI :



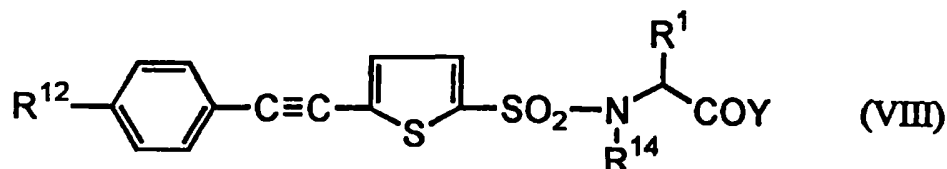
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

9. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca VII :



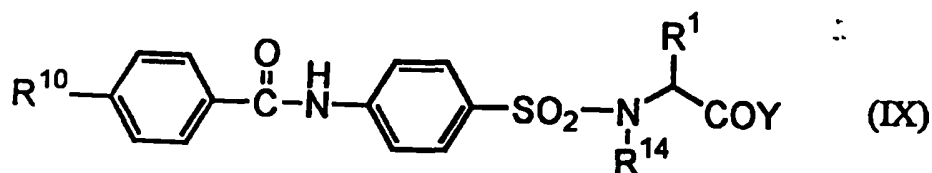
kde R^1 , R^{10} , R^{14} sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

10. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca VIII :



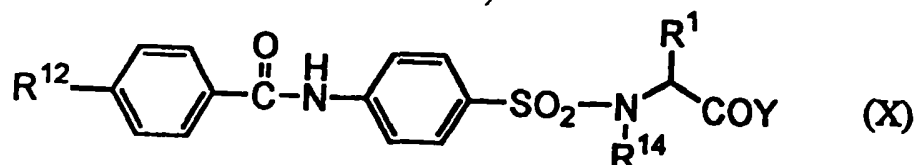
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

11. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca IX :



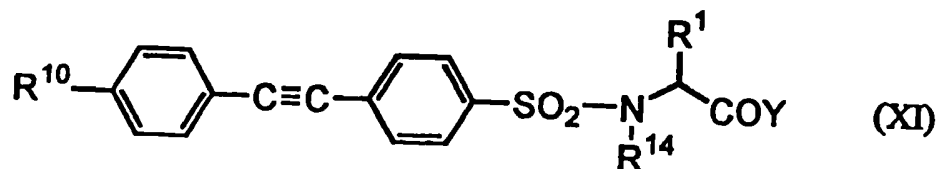
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

12. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca X :



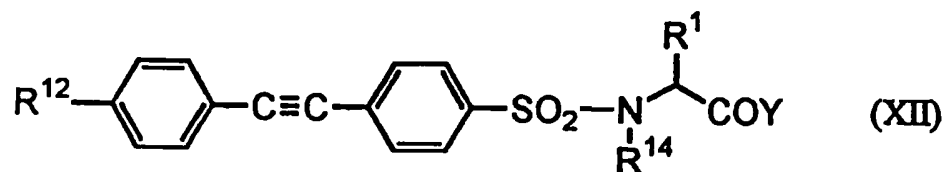
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

13. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca XI :



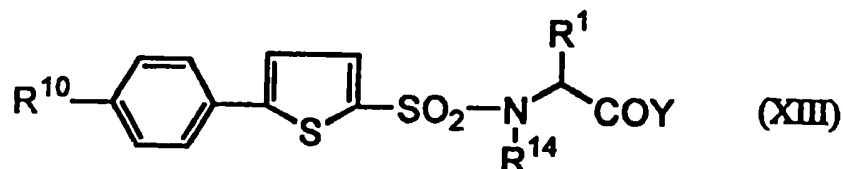
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceutický prijateľná soľ alebo jej hydráty.

14. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca XII :



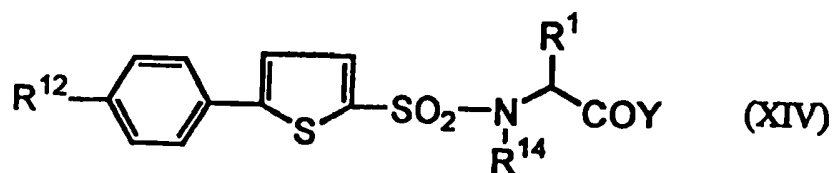
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceutická prijateľná soľ alebo jej hydráty.

15. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca XIII :



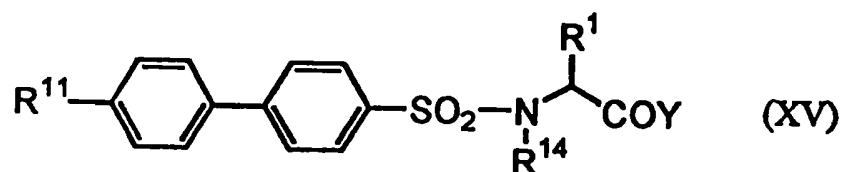
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

16. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca XIV :



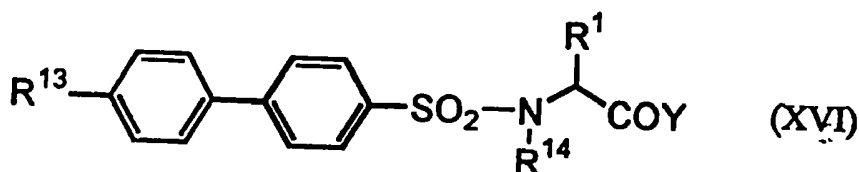
kde R^1 , R^{12} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

17. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa zlúčeninu všeobecného vzorca XV :



kde R^1 , R^{11} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

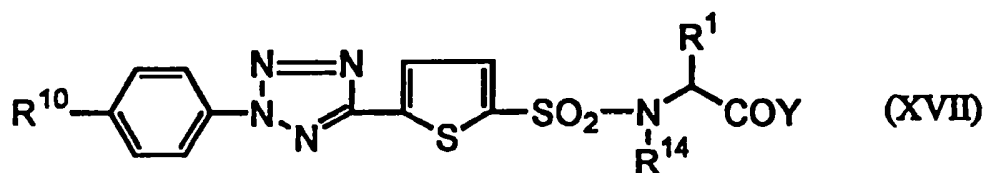
18. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa zlúčeninu všeobecného vzorca XVI :



kde R^1 , R^{13} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

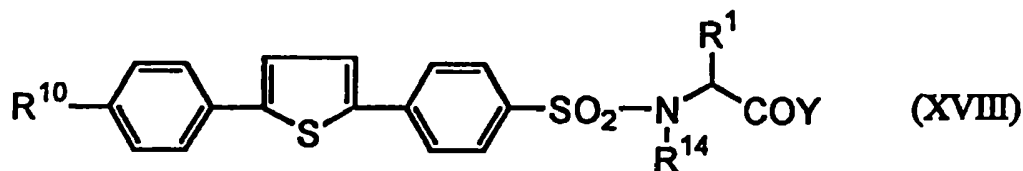
19. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 18, **vyznačujúci sa tým**, že R^1 je vodíkový atóm, metyl, i-propyl, i-butyl, výhodne substituovaný benzylom, výhodne substituovaný 3-indolyl metylem alebo fenylaminokarbonyletylom.
20. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 18, **vyznačujúci sa tým**, že R^1 je i-propyl, benzyl alebo 3-indolyl metyl.

21. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, **vyznačujúci sa tým**, že R^2 a R^{14} sú vodíkové atómy.
22. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 21, **vyznačujúci sa tým**, že Y je OH.
23. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 22, **vyznačujúci sa tým**, že glomerulopatiou je glomerulonefritída.
24. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 22, **vyznačujúci sa tým**, že glomerulopatiou je diabetická nefropatia.
25. Zlúčenina všeobecného vzorca XVII :



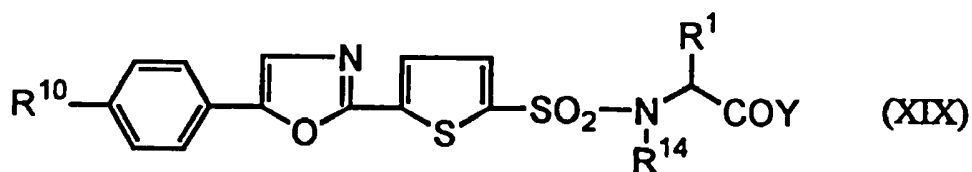
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jeho opticky aktívna substancia, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

26. Zlúčenina všeobecného vzorca XVIII :



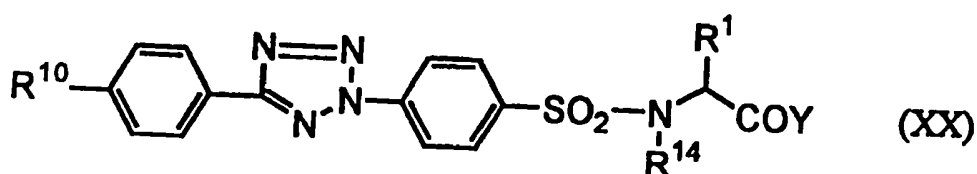
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jej opticky aktívna substancia, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

27. Zlúčenina všeobecného vzorca XIX :



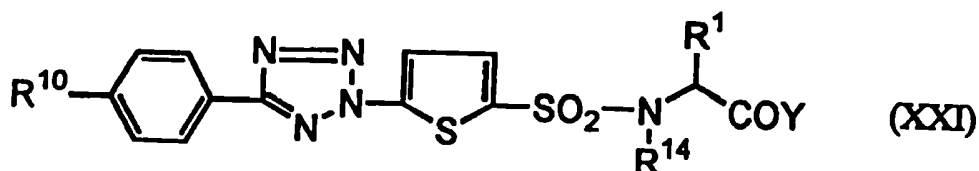
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jej opticky aktívna substancia, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

28. Zlúčenina všeobecného vzorca XX :



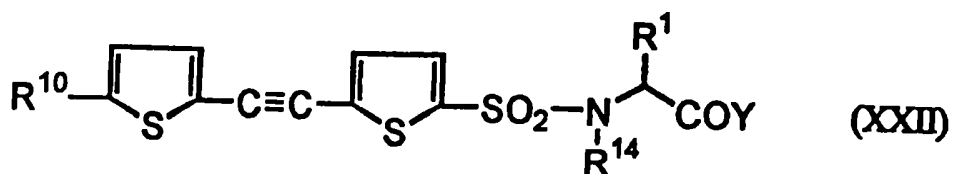
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jej opticky aktívna substancia, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

29. Zlúčenina všeobecného vzorca XXI :



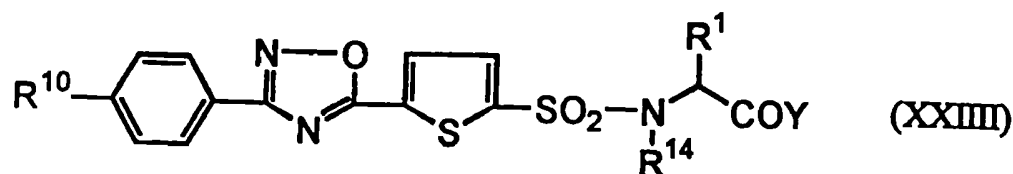
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jej opticky aktívna substancia, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

30. Zlúčenina všeobecného vzorca XXII :



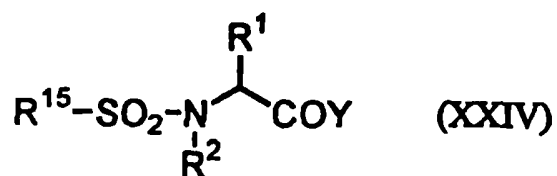
kde R^1 , R^{10} , R^{14} a Y sú definované vyššie, jej opticky aktívna substancia, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

31. Zlúčenina všeobecného vzorca XXIII :



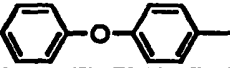
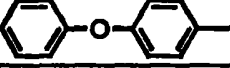
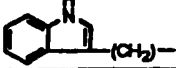
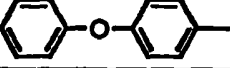
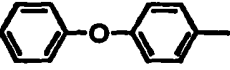
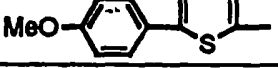
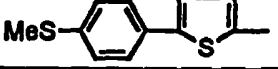
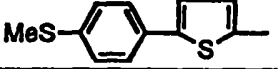
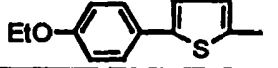
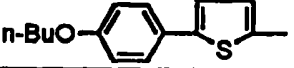
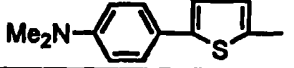
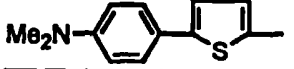
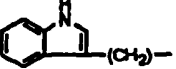
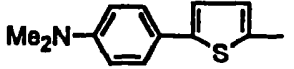
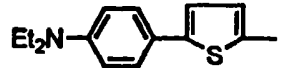
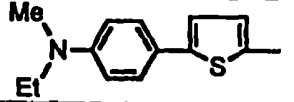
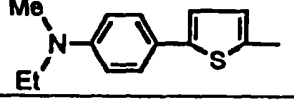
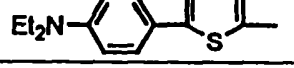
kde R¹, R¹⁰, R¹⁴ a Y sú definované vyššie, jej opticky aktívna substancia, jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

32. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 25 až 31.
33. Prostriedok na inhibovanie matrice metaloproteinázy, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 25 až 31.
34. Prostriedok na inhibovanie kolagenázy typu IV, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 25 až 31.
35. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 25 až 31.
36. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca XXIV :

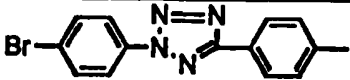
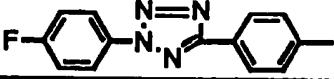
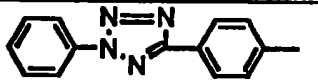
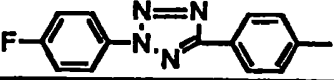
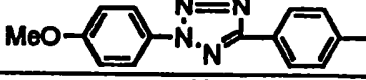
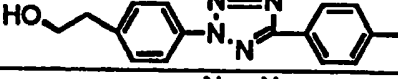
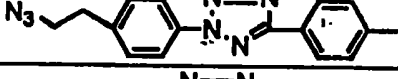
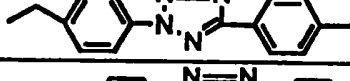
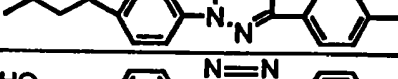
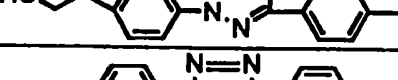
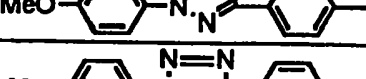
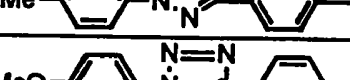
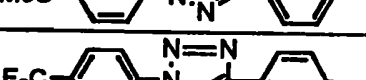
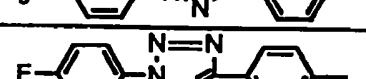
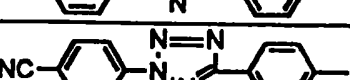
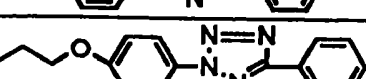
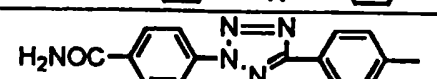
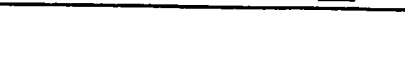


kde kombinácia každého substituenta je reprezentovaná nižšie, jeho opticky aktívna substancia, farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej hydráty.

Tabuľka 1

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁶
1	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
2	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	Me	
3	OH		H	
4	NHOH		H	
5	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
6	OH	PhCH ₂ -	H	
7	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
8	OH		H	
9	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
10	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
11	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
12	OH	PhCH ₂ -	H	
13	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
14	OH		H	
15	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
16	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
17	OH	PhCH ₂ -	H	
18	OH	PhCH ₂ -	H	

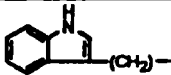
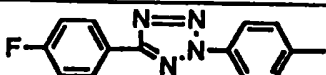
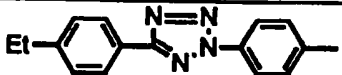
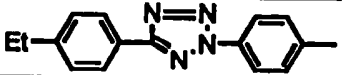
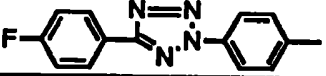
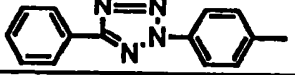
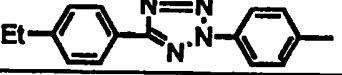
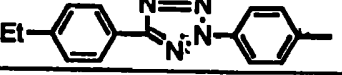
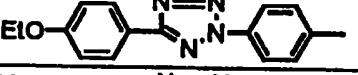
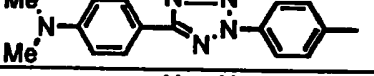
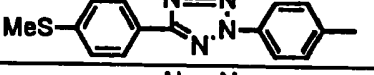
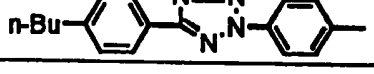
Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁶
19	OH	CH ₃ -	H	
20	OH	PhCH ₂ -	H	
21	OH	PhCH ₂ -	H	
22	OH	CH ₃ -	H	
23	OH	PhCH ₂ -	H	
24	OH	CH ₃ -	H	
25	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
26	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
27	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
28	OH	H	H	
29	OH	H	H	
30	OH		H	
31	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
32	OH	PhCH ₂ -	H	
33	NHOH	PhCH ₂ -	H	
34	OH	PhCH ₂ -	H	
35	OH		H	
36	OH		H	
37	OH		H	

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
38	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
39	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
40	OH	 -	H	
41	OH	PhCH ₂ -	H	
42	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
43	OH	PhCH ₂ -	H	
44	OH	PhCH ₂ -	H	
45	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
46	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
47	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
48	OH	PhNHCO(CH ₂) ₂ -	H	
49	OH	PhCH ₂ -	H	
50	OH	PhCH ₂ -	H	
51	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
52	OH	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	H	
53	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
54	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
55	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	

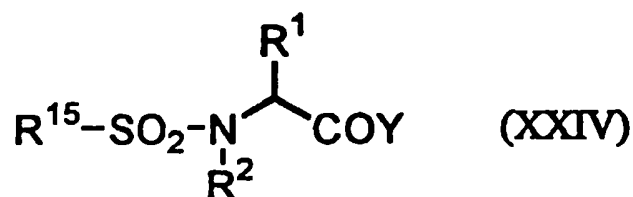
Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
56	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
57	OH	CH ₃ -	H	
58	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
59	OH	MeS-CH ₂ CH ₂ -	H	
60	OH	4-OH-Ph-	H	
61	OH	PhCH ₂ -	H	
62	OH	PhCH ₂ -	H	
63	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
64	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
65	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
66	OH	PhCH ₂ -	H	
67	OH	PhCH ₂ -	H	
68	OH		H	
69	OH		H	
70	NHOH		H	
71	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
72	NHOH		H	
73	OH		H	

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
74	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
75	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
76	OH		H	
77	OH	PhCH ₂ -	H	
78	OH		H	
79	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
80	NHOH		H	
81	OH		H	
82	OH		H	
83	OH		H	
84	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
85	OH	PhCH ₂ -	H	
86	OH		H	
87	OH	PhCH ₂ -	H	
88	OH		H	
89	NHOH		H	
90	OH		H	
91	OH		H	
92	OH		H	

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁶
93	OH	PhCH ₂ -	H	
94	OH	PhCH ₂ -	H	
95	OH	PhCH ₂ -	H	
96	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
97	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
98	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
99	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
100	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
101	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
102	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
103	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
104	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
105	OH	PhCH ₂ -	H	
106	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
107	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
108	OH	PhCH ₂ -	H	
109	OH		H	
110	OH	PhCH ₂ -	H	

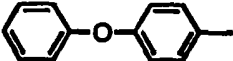
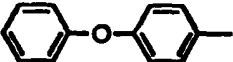
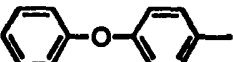
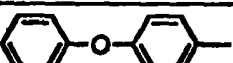
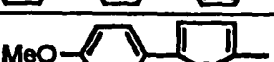
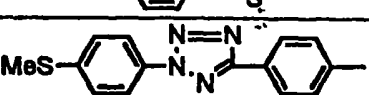
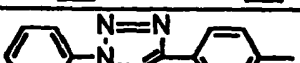
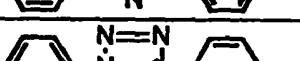
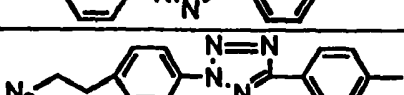
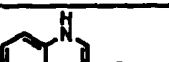
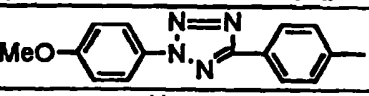
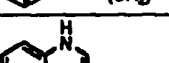
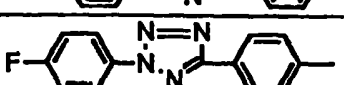
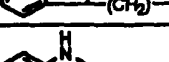
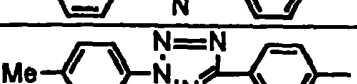
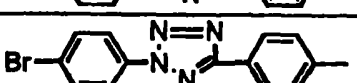
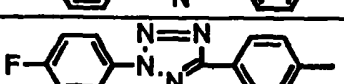
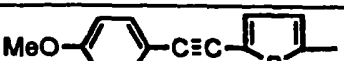
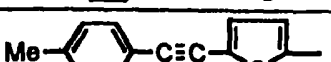
Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
111	OH		H	
112	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
113	OH	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	H	
114	OH	CH ₃ -	H	
115	OH	PhCH ₂ -	H	
116	OH	H	H	
117	OH	CH ₃ -	H	
118	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
119	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
120	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
121	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	

37. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca XXIV :



kde kombinácia každého substituenta je reprezentovaná nižšie, jeho opticky aktívna substancia, farmaceuticky prijateľná soľ alebo je hydráty.

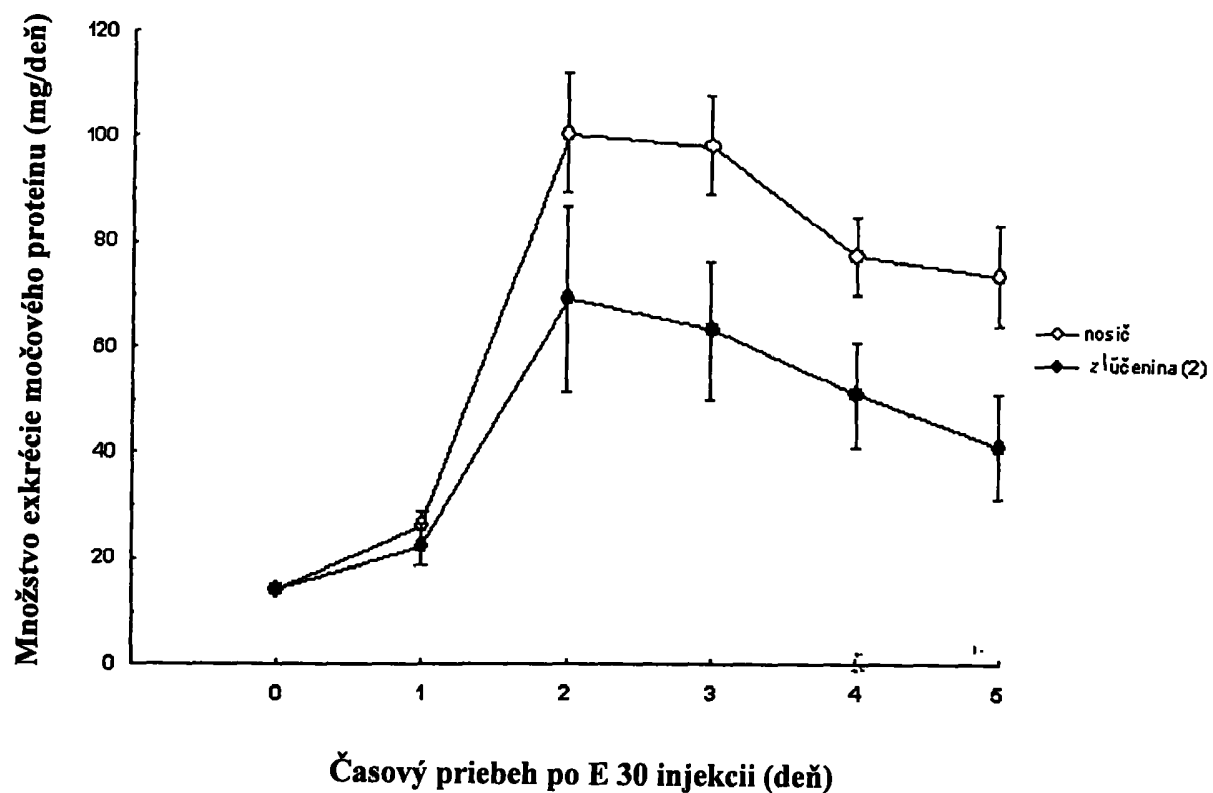
Tabuľka 2

Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
1	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
2	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	Me	
3	OH		H	
4	NHOH		H	
5	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
6	OH	PhCH ₂ -	H	
7	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
31	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
32	OH	PhCH ₂ -	H	
33	NHOH	PhCH ₂ -	H	
34	OH	PhCH ₂ -	H	
35	OH		H	
36	OH		H	
37	OH		H	
38	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
39	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
63	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
64	OH	(CH ₃) ₂ CH-	H	

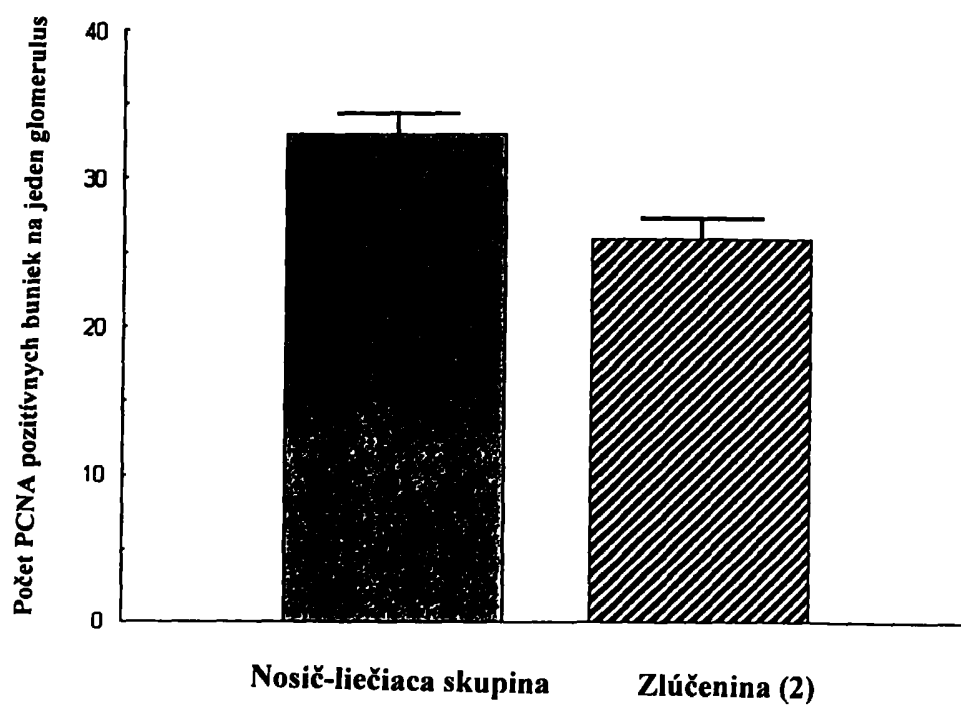
Zlúčenina číslo	Y	R ¹	R ²	R ¹⁵
65	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
66	OH	PhCH ₂ -	H	
67	OH	PhCH ₂ -	H	
68	OH		H	
69	OH		H	
70	NHOH		H	
71	NHOH	(CH ₃) ₂ CH-	H	
72	NHOH		H	
88	OH		H	
89	NHOH		H	
90	OH		H	
91	OH		H	
92	OH		H	
93	OH	PhCH ₂ -	H	
94	OH	PhCH ₂ -	H	

38. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 35 až 37, **vyznačujúci sa tým**, že glomerulopatiou je glomerulonefritída.
39. Prostriedok na liečenie alebo prevenciu glomerulopatie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 35 až 37, **vyznačujúci sa tým**, že glomerulopatiou je diabetická nefropatia.

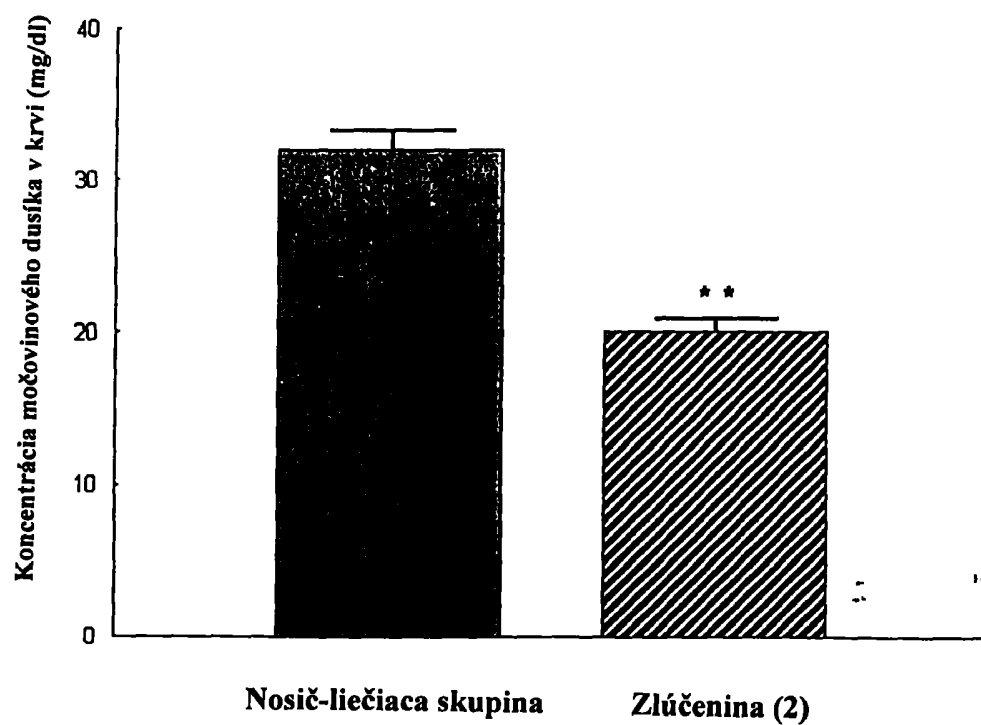
Obr. 1



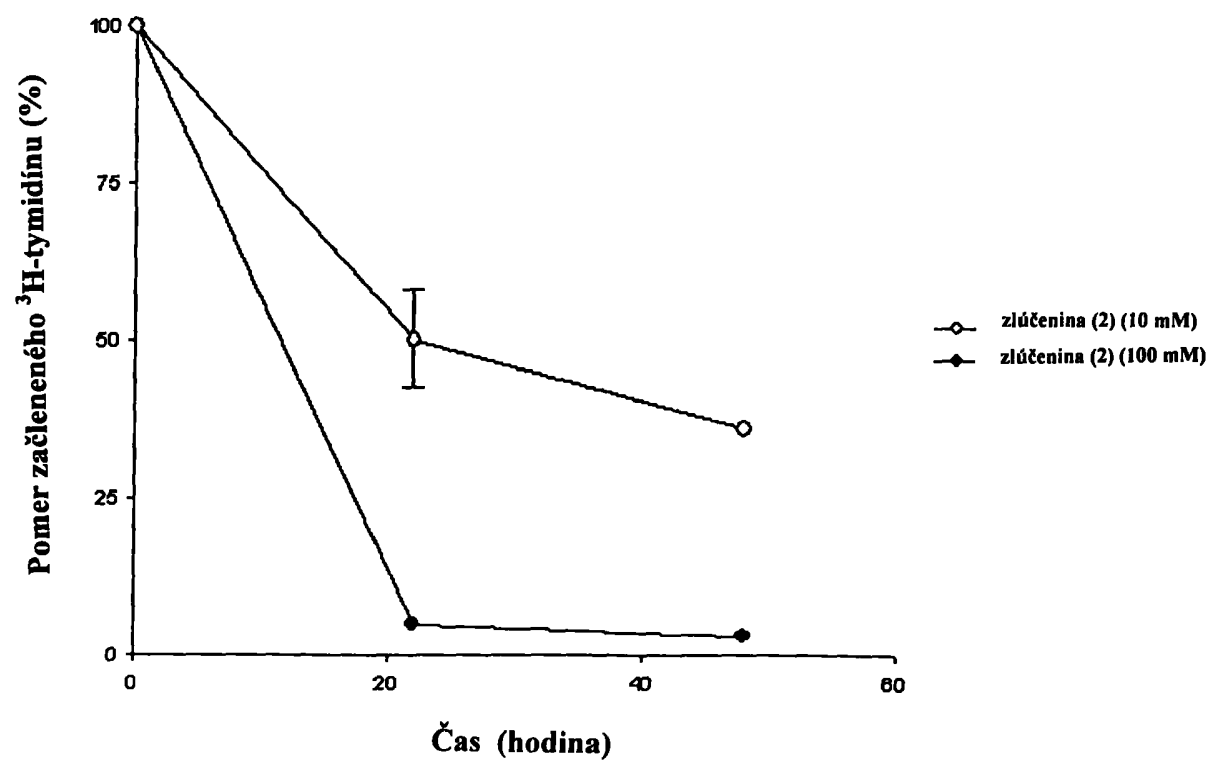
Obr. 2.



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5

