

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

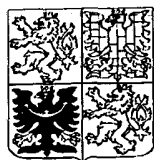
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1720-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 12. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.12.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/350557**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 97**
(Věstník č. 1/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/15901**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/17845**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 498/18
A 61 K 31/445
C 07 F 7/18

(71) Přihlašovatel:

AMERICAN HOME PRODUCTS
CORPORATION, Madison, NJ, US;

(72) Původce:

Failli Amedeo Arturo, Princeton Junction,
NJ, US;
Schiehser Guy Alan, Newtown, PA, US;
Bleyman Oleg Igorevich, Holland, PA, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

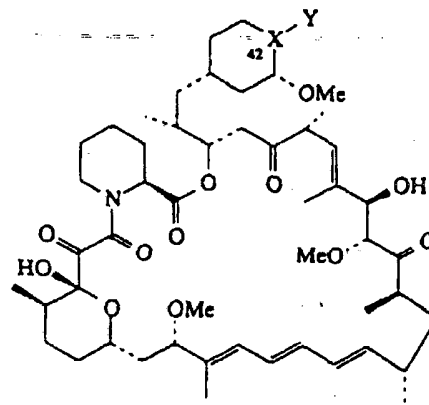
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Rapamycin 42-oximy a hydroxylaminy,
způsob jejich výroby a farmaceutický
prostředek s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce (I), kde X-Y zna-
mená C=NOR¹ nebo CHNHOR²; R¹ a R² zna-
menají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s
1-6 atomy uhlíku, alkenyl s 2-7 atomy uhlíku,
alkynyl s 2-7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1-6
atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1-6 atomy
uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylamino-
alkyl s 1-6 atomy uhlíku na alkylovou skupi-
nu, cykloalkyl s 3-8 atomy uhlíku, alkoxy s
1-6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1-6 atomy
uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylami-
noalkyl s 4-14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2-7
atomy uhlíku, fluoralkyl s 1-6 atomy uhlí-
ku, trifluormethylalkyl s 2-7 atomy uhlíku,
trifluormethyl, ArO-, -(CH₂)_mAr nebo -COR³;
R³ znamená alkyl s 1-6 atomy uhlí-
ku, -NH₂, -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -OR⁴ nebo Ar; R⁴ a
R⁵ znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1-6
atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou přítomny,
mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;
Ar znamená aryl nebo heteroarylový radikál,

který může být popřípadě mono-, di-,
nebo trisubstituován skupinou zvolenou
z alkylu s 1-6 atomy uhlíku, alkenylu s
2-7 atomy uhlíku, alkynylu s 2-7 atomy
uhlíku, arylalkylu s 7-10 atomy uhlíku,
arylalkylu s 7-10 atomy uhlíku, alkoxy s
1-6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy,
nitro, karbaloxy s 2-7 atomy uhlíku,
trifluormethylu, trifluormetoxy, amino,
dialkylamino s 1-6 atomy uhlíku na
alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s
3-12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1-6
atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2-12
atomy uhlíku, alkyltio s 1-6 atomy uhlí-
ku, -SO₃H a -CO₂H; a m = 0-6; a jejich
farmaceuticky přijatelné soli a farma-
ceutické prostředky s jejich obsahem,
použitelné jako imunosupresivní, proti-
zánětlivé, antifungální, antiproliferativní
a antitumorové prostředky.



CZ 1720-97 A3

Rapamycin 42-oximy a hydroxylaminy, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká rapamycin 42-oximů a hydroxylaminů a způsobu jejich použití a farmaceutických prostředků pro indukci
5 imunosuprese, léčení odmítání transplantátů, stavů vzniklých ovlivněním hostitele štěpem, autoimunních onemocnění, zánětlivých onemocnění, leukémie z T-buněk/lymfom dospělých, pevných tumorů, houbových infekcí a hyperproliferativních vaskulárních poruch.

10

Dosavadní stav techniky

Rapamycin je makrocyclické trienové antibiotikum, produkované Streptomyces hygroscopicus, u kterého byla nalezena antifungální účinnost, zvláště proti Candida albicans, jak in vitro, tak i in vivo. [C.
15 Vezina a další, J. Antibiot. 28, 721 (1975); S. N. Sehgal a další, J. Antibiot. 28, 727 (1975); H. A. Baker a další, J. Antibiot. 31, 539 (1978), US patent 3,929,992; a US patent 3,993,749].

Ukázalo se, že samotný rapamycin (US patent 4,885,171) nebo v kombinaci s picibanilem (US patent 4,401,653) má antitumorovou
20 účinnost. R. Martel a další [Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 48 (1977)] popsal, že rapamycin je účinný v experimentálním modelu alergické encefalomyelitidy, roztroušené sklerózy; v modelu adjuvantní artritidy, revmatoidní artritidy; a účinně inhibuje vytváření protilátek typu IgE.

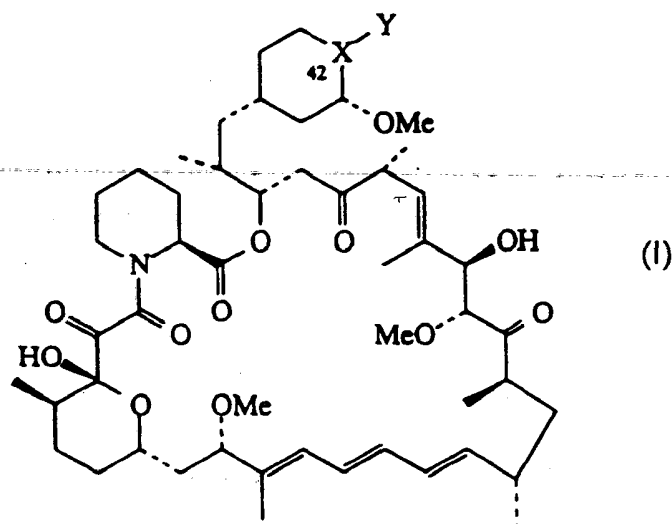
Imunosupresivní účinky rapamycinu byly popsány v FASEB 3,
25 3411 (1989). Jako imunosupresivní látky, použitelné při prevenci odmítání transplantátů [FASEB 3, 3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989); R. Y. Calne a další, Lancet 1183 (1978); a US patent 5,100,899] byly popsány také cyklosporin A a FK-506, další makrocyclické molekuly.

Ukázalo se také, že rapamycin je rovněž použitelný při prevenci nebo léčbě systémové lupus erythematosus [US patent 5,078,999], zápalu plic [US patent 5,080,899], na inzulínu závislé diabetes mellitus [Fifth Int. Conf. Inflamm. Res. Assoc. 121 (Abstract), (1990)],
5 proliferace buněk hladkého svalstva a ztlustění intimy po cévním poranění [Morris, R. J. Heart Lung Transplant 11 (pt. 2): 197 (1992)], leukémie z T-buněk/lymfom dospělých [evropská patentová přihláška 525,960A1] a očního zánětu [evropská patentová přihláška 532,862A1].

10 Mono- a diacylované deriváty rapamycinu (esterifikované v polohách 28 a 43) se ukázaly jako užitečné protihoubové prostředky (US patent 4,316,885) a byly použity pro výrobu ve vodě rozpustných aminoacylových prekurzorů rapamycinu (US patent 4,650,803). Nedávno bylo změněno číslování ve vzorci rapamycinu; proto podle
15 názvosloví Chemical Abstract budou výše popsané estery v polohách 31 a 42. US patent 5,023,263 popisuje přípravu a použití 42-oxorapamycinu a US patent 5,023,264 popisuje přípravu a použití 27-oximů rapamycinu.

20 Podstata vynálezu

Vynález poskytuje deriváty rapamycinu použitelné jako imunosupresivní, protizánětlivé, antifungální, antiproliferativní a antitumorové prostředky se strukturou obecného vzorce



kde

X - Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$;

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkyl s 3 - 8 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylaminoalkyl s 4 - 14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, fluoroalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, trifluoromethylalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethyl, $ArO-$, $-(CH_2)_mAr$ nebo $-COR^3$;

R^3 znamená alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, $-NH_2$, $-NHR^4$, $-NR^4R^5$, $-OR^4$ nebo Ar ;

R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou přítomny, mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;

Ar znamená aryl nebo heteroarylový radi vytváření protilátek typu IgE kál, který může být popřípadě mono-, di-, nebo trisubstituován skupinou zvolenou z alkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7

atomy uhlíku, arylalkylu s 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluormethylu, trifluormethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, $-\text{SO}_3\text{H}$ a $-\text{CO}_2\text{H}$; a

$m = 0 - 6$;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou takové soli, které jsou odvozeny z anorganických kationtů jako je sodík, draslík apod.; organických bází jako jsou mono-, di-, a trialkylaminy s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu a mono-, di-, a trihydroxyalkylaminy s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu apod.; a organických a anorganických kyselin, jako kyselina octová, mléčná, citronová, vinná, jantarová, maleinová, malonová, glukonová, chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, dusičná, sírová, methansulfonová a podobné přijatelné kyseliny.

Termín alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku a alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku zahrnují molekuly jak s přímým řetězcem, tak i s rozvětvenými uhlíkovými řetězci. Příklady alkylů jako skupin nebo částí skupin, například arylalkylu, alkoxy nebo karbaloxy jsou přímé nebo větvené řetězce s 1 - 6 atomy uhlíku, s výhodou s 1 - 4 atomy uhlíku; například methyl, ethyl, propyl, izopropyl a n-butyl. Přítomností dvojné vazby v molekule vykazují oximy podle předkládaného vynálezu cis-trans izomerii a proto vynález zahrnuje nejen geometrické směsi izomerů, ale také jednotlivé izomery E a Z, které mohou být odděleny v oboru známými způsoby. Podobně hydroxylaminy podle předkládaného vynálezu se skládají ze směsí epimerů na C-42 a proto vynález zahrnuje nejen směs izomerů, ale také jednotlivé izomery, které mohou být odděleny v oboru známými

způsoby. Termín „aryl“ jako skupina nebo část skupiny, jako je arylalkyl zahrnuje jakoukoliv mono- nebo bikarbocyklickou aromatickou skupinu s 6 - 10 atomy uhlíku. Termín „heteroaryl zahrnuje jakýkoliv mono- nebo bicyklický heterocyklický aromatický
5 radikál s 5 - 10 atomy v kruhu, ze kterých až 3 atomy, stejné nebo rozdílné, jsou heteroatomy zvolené z kyslíku, dusíku a síry.

Je výhodné, že arylové a heteroarylové radikály Ar jsou fenylyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, thiofenyl, imidazolyl, oxazolyl nebo thiazolyl, které mohou být popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovány skupinou
10 zvolenou z alkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7 atomy uhlíku, arylalkylu se 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethylu, trifluoromethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12
15 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, $-\text{SO}_3\text{H}$ a $-\text{CO}_2\text{H}$.

Pokud R^3 je $-\text{NR}^4\text{R}^5$, skupiny R^4 a R^5 mohou být stejné nebo různé (jak je definováno výše) nebo mohou spolu tvořit nasycený heterocykl s 4 - 7 atomy v kruhu, z nichž 1 atom je atom dusíku a 0 - 2
20 další atomy kruhu mohou být dusík, kyslík nebo síra. V případě, že R^4 a R^5 spolu tvoří kruh, je výhodné, když R^4 , R^5 je uhlíkový řetězec tvořící azetidinový, pyrrolidinový, piperidinový nebo homopiperidinový kruh.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou takové, ve kterých X-Y
25 je $\text{C}=\text{NOR}^1$; takové, ve kterých X-Y je $\text{C}=\text{NOR}^1$ a R^1 je vodík, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, $-(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ nebo $-\text{COR}^3$; takové, ve kterých X-Y je CHNHOR^2 ; takové, ve kterých X-Y je CHNHOR^2 a R^2 je atom vodíku nebo $-(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$.

30 Vynález rovněž poskytuje způsob výroby rapamycinových sloučenin podle vynálezu. Vynález zvláště poskytuje způsob výroby

42-oximů a hydroxylaminových derivátů rapamycinu, který zahrnuje jeden z následujících kroků:

a) reakci 42-oxorapamycinu (popřípadě chráněné na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže)

5 s hydroxylaminem vzorce:



kde R^1 je jak definováno výše s výjimkou skupin obsahujících karbonyl, za vzniku odpovídajícího oximu vzorce I, kde X-Y je $C=NOR^1$, a odstranění uvedené ochranné skupiny R^6

10 nebo

b) redukci oximu vzorce I (popřípadě chráněné na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže), kde X-Y je $C=NOR^1$, kde R^1 je jak definováno výše, s výjimkou skupin obsahujících karbonyl, za poskytnutí hydroxylaminu vzorce I, kde

15 X-Y znamená $CHNHOR^2$

nebo

c) reakci sloučeniny vzorce I (popřípadě chráněné na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže), kde X-Y je $C=NOR^1$, kde R^1 je atom vodíku, s kyanatanem, například
20 kyanatanem alkalického kovu, jako je kyanatan sodný, za vzniku sloučeniny vzorce I, kde X-Y znamená $C=NOR^1$, kde R^1 je $-CONH_2$,

nebo

d) reakci sloučeniny vzorce I, kde X-Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$, kde R^1 a R^2 jsou atomy vodíku (kde X-Y je $C=NOR^1$,
25 popřípadě chráněná na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže), s izokyanátem nebo haloacylaminem vzorce



kde R^3 je hal je halogen, jako je chlór, za poskytnutí odpovídající sloučeniny vzorce I, kde R^1 nebo R^2 znamená COR^3 a R^3 znamená NHR^4 nebo NR^4R^5 ,

nebo

- 5 e) reakci sloučeniny vzorce I, kde X-Y znamená $C=NOH$ nebo $CHNHOH$ (kde X-Y je $C=NOH$, popřípadě chráněná na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže), s alkylem nebo arylchloroformátem, za poskytnutí karbonátu vzorce I, kde R^1 nebo R^2 znamená COR^3 , kde R^3 znamená alkyl nebo aryl.

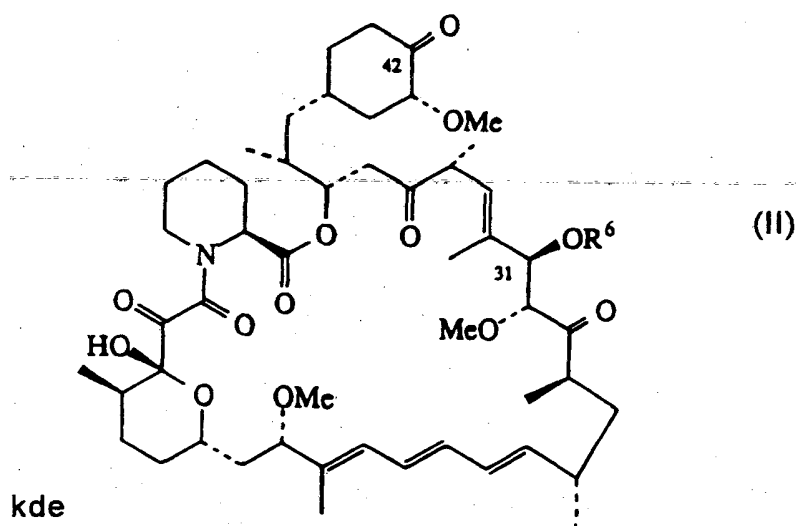
- 10 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu je možno připravit z 42-oxorapamycinu, který je možno připravit se středním výtěžkem selektivní oxidací 42-polohy rapamycinu za přítomnosti ruthenia, jak se popisuje v US patentu 5,023,263, který se zde uvádí jako referenční. 42-oxorapamycin je možno také alternativně připravit
- 15 s výtěžkem přibližně 50 % použitím tetrapropylamonium perruthenát/N-methylmorfolin N-oxidu, jak uvádí Holt v publikované PCT přihlášce US 93/0668. Na 42-oxorapamycin je pak možno působit vhodně substituovaným hydroxylaminem za poskytnutí směsi 42-(E) a (Z) oximů (X-Y znamená $C=NOR^1$), které je možno rozdělit standardní
- 20 metodologií. 42-oximy mohou dále reagovat se vhodným redukčním činidlem, jako je kyanoborohydrid sodný/THF/dioxan/pH 3,5 za vzniku hydroxylaminů podle vynálezu (X-Y znamená $CHNHOR^2$). Sloučeniny podle vynálezu, ve kterých X-Y znamená $C=NOR^1$, a R^1 je skupina obsahující karbonyl, mohou být připraveny z rapamycin 42-oximu (X-Y
- 25 znamená $C=NOR^1$ a R^1 znamená atom vodíku). Například rapamycin 42-oxim může reagovat s kyanatanem sodným za vzniku sloučeniny, ve které R^1 je $-COR^3$ a R^3 je NH_2 . Podobně lze na rapamycin 42-oxim působit vhodně substituovaným izokyanátem nebo haloacylaminem [tj. $R^4R^5NC(O)Cl$] za vzniku sloučenin, ve kterých R^1 znamená $-COR^3$ a R^3
- 30 znamená $-NR^4R^5$. Analogicky je možno připravit sloučeniny, ve kterých R^1 znamená $-COR^3$ a R^3 znamená $-NHR^4$. Navíc reakce rapamycin 42-

oximu se vhodným alkyl- nebo arylchloroformátem v pyridinu a rozpouštědle jako je methylenchlorid poskytuje oximkarbonáty, ve kterých R^1 znamená $-COR^3$ a R^3 znamená alkyl nebo Ar.

Dalších funkčních derivátů je možno analogicky získat, když X-Y
5 znamená $CHNHOR^2$, přičemž se vyjde ze sloučeniny, ve které R^2 znamená atom vodíku (získané redukcí rapamycin 42-oximu kyanoborhydridem).

Jako alternativu k oxidativní přípravě 42-oxorapamycinu založené na rutheniu vynález také poskytuje syntetický způsob získání
10 oximů a hydroxylaminů podle vynálezu perjodinanovou oxidací podle Dess-Martina rapamycinu, chráněného v 31-O- poloze. Ochrana polohy 31 rapamycinu se popisuje v US patentu 5,120,842, který se zde uvádí jako referenční. Například reakce rapamycinu s vhodným ochranným činidlem, jako je triethylsilyl triflát/2,6-
15 lutidin/methylenchlorid, následovaná přidavkem kyseliny octové/THF/vody poskytne 31-O-triethylsilylrapamycin v kvantitativním výtěžku. Perjodinanová oxidace podle Dess-Martina poskytuje 31-O-triethylsilyl-42-oxorapamycin při výtěžku přibližně 65 %, který může dále reagovat s vhodným hydroxylaminem (a následně derivatizován),
20 jak je popsáno výše. V případě oximů podle vynálezu může být odstraněna triethylsilylová ochranná skupina za mírně kyselých podmínek (kyselina octová/THF/voda), jak se popisuje v US patentu 5,120,842. S použitím tohoto způsobu mohou být hydroxylaminy podle vynálezu vyrobeny rovněž z odpovídajících oximů kyanoborhydridovou
25 redukcí v kyselém prostředí s následným odstraněním silylové ochranné skupiny.

Vycházejí z výše popsané Dess-Martinovy perjodinanové metodologie, jsou meziprodukty použitelnými při přípravě oximů podle tohoto vynálezu následující sloučeniny.



R^6 je $-\text{SiR}^7\text{R}^8\text{R}^9$; a

10 R^7 , R^8 a R^9 jsou nezávisle na sobě alkyl s 1 - 8 atomy uhlíku, alkenyl s 1 - 8 atomy uhlíku, fenylalkyl se 7 - 10 atomy uhlíku, trifenylmethyl nebo fenyl.

Z výše uvedených meziproduktů je výhodná sloučenina podle příkladu 1. Vynález dále poskytuje způsob přípravy meziproduktu 15 vzorce II jak je definován výše, který zahrnuje oxidaci 31-O-ochráněného rapamycinu (kde ochranná skupina je výše uvedená skupina R^6) za podmínek vhodných pro provádění Dess-Martinovy perjodinanové oxidace a následnou oxidaci uvedené ochranné skupiny.

20 Reagencie použité při přípravě sloučenin podle vynálezu mohou být získány komerčně nebo být připraveny standardními v literatuře popsanými postupy.

Imunosupresivní aktivita zástupců sloučenin podle vynálezu byla vyhodnocena v standardním farmakologickém testovacím postupu 25 in vitro, kdy byla měřena inhibice proliferace lymfocytů (LAF) a ve dvou standardních farmakologických testovacích postupech in vivo. Testem s kožními štěpy se měří imunosupresivní účinnost sloučeniny stejně jako schopnost testované sloučeniny inhibovat nebo léčit odhojení transplantátu. Standardní farmakologický test s adjuvanční

artritidou měří schopnost testované sloučeniny inhibovat imunologicky způsobený zánět. Testovací postup s adjuvantní artritidou je standardním farmakologickým testovacím postupem pro revmatoidní artritidu. Tyto standardní farmakologické testovací postupy se popisují níže.

Jako měřítko imunosupresivních účinků některých sloučenin in vitro byl použit postup komitogenně indukované proliferace thymocytů (LAF). Stručně, buňky thymu normální myši BALB/c se kultivují 72 hodin s PHA a IL-1 a v průběhu posledních 6 hodin se pulzně značí tritiovým thymidinem. Buňky se kultivují v přítomnosti různých koncentrací rapamycinu, cyklosporinu A nebo testované sloučeniny nebo bez přítomnosti těchto látek. Buňky se sklídí a změří se inkorporovaná radioaktivita. Inhibice lymfoproliferace se stanoví jako změna v procentech v počtech impulzů za minutu ve srovnání s kontrolami bez přítomnosti testovaných látek. Pro každou vyhodnocovanou sloučeninu byl za účelem srovnání rovněž vyhodnocován rapamycin. Pro každou testovanou sloučeninu i pro rapamycin byla získána hodnota IC_{50} . Rapamycin měl při vyhodnocení jako srovnávací sloučenina ke sloučeninám podle vynálezu IC_{50} rozmezí od 0,5 do 3,3 nM. Získané výsledky jsou vyjádřeny jako hodnota IC_{50} a jako procenta inhibice proliferace T-buněk při koncentraci 0,1 μ M. Získané výsledky pro testované sloučeniny podle vynálezu byly rovněž vyjádřeny jako poměr vzhledem k rapamycinu. Pozitivní poměr znamená imunosupresivní aktivitu. Poměr větší než 1 označuje, že testovaná sloučenina inhibovala proliferaci thymocytů ve větší míře než rapamycin. Dále je uveden výpočet poměru:

$$\frac{IC_{50} \text{ rapamycinu}}{IC_{50} \text{ testované sloučeniny}}$$

Vybrané sloučeniny podle vynálezu byly také testovány in vivo testovacím postupem pro stanovení doby přežití kožního štěpu ze samců dárců BALB/c, transplantovaného samicím C₃H(H-2K) jako příjemcům. Tato metoda je upravena podle Billingham R. E.

a Medawar P. B., J. Exp. Biol. 28: 385 - 402 (1951). Stručně, kožní štěp dárce byl transplantován na hřbet příjemce jako alograft a pro kontrolu byl ve stejné oblasti použit izograft. Příjemci byli léčeni různými koncentracemi testovaných sloučenin intraperitoneálně nebo
5 orálně. Jako kontrola testu byl použit rapamycin. Příjemci bez léčení sloužili jako kontrola odmítnutí. Štěp byl denně sledován a byly pořizovány záznamy pozorování, dokud štěp nevyschl a nevytvořil zčernalý strup. To bylo považováno jako den odmítnutí. Střední doba přežití štěpu (počet dnů $\pm$ SD) pro skupinu ošetřenou léčivem byla
10 porovnána s kontrolní skupinou. Výsledky jsou vyjádřeny jako střední doba přežití ve dnech. Neléčené (kontrolní) kožní štěpy se obvykle odhojí v průběhu šesti až sedmi dnů. Sloučeniny byly testovány použitím dávky 4 mg/kg, i.p. Pro rapamycin v koncentraci 4 mg/kg i.p. byla získána doba přežití $11,67 \pm 0,63$ dnů.

15 Standardním farmakologickým testem adjuvantní artritidy se měří schopnost testovaných sloučenin zabránit imunologicky způsobenému zánětu a inhibovat nebo léčit revmatoidní artritidu. Dále je stručně popisována použitá testovací metoda. Skupina krys (samci inbredních krys Wistar Lewis) se 1 hodinu před podáním antigenu
20 ošetří testovanou sloučeninou a potom se jim injikuje pro indukci artritidy do pravé zadní končetiny Freudovo kompletní adjuvans (FCA). Krysy potom dostávají ústy v pondělí, středu a pátek celkem 7 dávek ve dnech 0 až 14. Obě zadní končetiny se měří ve dnech 16, 23 a 30. Rozdíl v objemu končetiny (ml) mezi dnem 16 a dnem 0 se změří
25 a vypočte se změna v procentech proti kontrole. Zánět v levé zadní končetině (neinjikované) je způsoben zánětem prostřednictvím T-buněk a je zaznamenán jako procento změny proti kontrole. Na druhé straně zánět pravé zadní končetiny je způsoben nespecifickým zánětem. Sloučeniny byly testovány v dávce 2 mg/kg. Výsledky jsou
30 vyjádřeny jako procento změny neinjikované končetiny v 16. dnu proti kontrole; čím negativnější je procento změny, tím účinnější je sloučenina. Rapamycin poskytl proti kontrole hodnotu - 70 %, což

ukazuje, že rapamycinem ošetřené krysy měly o 70 % menší imunologicky indukovaný zánět než kontrolní krysy.

Výsledky těchto standardních farmakologických testů jsou uvedeny po kapitole způsob výroby testovaných sloučenin.

5 Výsledky těchto standardních farmakologických testů ukazují
imunosupresivní účinnost sloučenin podle vynálezu jak in vitro, tak i in
vivo. Výsledky získané testem LAF ukazují supresi proliferace T-buněk
a tím ukazují imunosupresivní účinnost sloučenin podle vynálezu.
Další ukázka použitelnosti sloučenin podle vynálezu jako
10 imunosupresivních prostředků byla získána pomocí výsledků,
získaných v testu s kožními štěpy a adjuvantní artritidou. Navíc
výsledky pro kožní štěpy dále ukazují schopnost sloučenin podle
vynálezu léčit nebo inhibovat odmítání transplantátů. Výsledky
získané ve standardním farmakologickém testu s adjuvantní artritidou
15 dále ukazují schopnost sloučenin podle vynálezu léčit nebo inhibovat
revmatoidní artritidu.

Podle výsledků těchto standardních farmakologických testů jsou
sloučeniny podle vynálezu použitelné při léčení nebo inhibici odmítání
transplantátů, například u ledviny, srdce, jater, plic, kostní dřeně,
20 pankreatu (buňky ostrůvků), rohovky, tenkého střeva, kožních
alografů a xenografů srdečních chlopní; při léčení nebo inhibici
reakcí hostitele na štěp; při léčení nebo inhibici autoimunních
onemocnění, jako je lupus, revmatoidní artritida, diabetes mellitus,
myastenia gravis a roztroušená skleróza; a při zánětlivých
25 onemocněních jako je lupenka, dermatitida, ekzém, seborea, zánětlivé
onemocnění střev, záněty plic (včetně astmatu), chronického
obstruktivního plicního onemocnění, emfyzému, syndromu akutní
dechové nedostatečnosti, bronchitidy apod. (a oční uveitidy).

Pro svůj získaný profil účinků je možno sloučeniny podle
30 vynálezu pokládat také za antitumorové, antifungální
a antiproliferativní sloučeniny. Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy

také použitelné při léčení pevných tumorů, leukémie z T-buněk dospělých/lymfomy, houbových infekcí a hyperproliferativních cévních onemocnění, jako je restenóza a ateroskleróza. Při použití proti restenóze je výhodné, když se sloučeniny podle vynálezu používají
5 pro léčení restenózy, vyskytující se po angioplastickém zákroku. Při použití k tomuto účelu je možno podávat sloučeniny podle vynálezu před zákrokem, v průběhu zákroku, po zákroku nebo v jakékoliv případné kombinaci.

Při podávání pro léčení nebo inhibici výše uvedených stavů
10 mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány savci orálně, parenterálně, intranazálně, intrabronchiálně, transdermálně, místně, intravaginálně nebo rektálně.

Předpokládá se, že pokud se sloučenin podle vynálezu používá jako imunosupresivních nebo protizánětlivých prostředků, mohou být
15 podávány ve spojení s jedním nebo více imunoregulačními prostředky. Tyto imunoregulační prostředky bez omezení zahrnují azathioprin, kortikosteroidy jako prednizon a methylprednizolon, cyklofosfamid, rapamycin, cyklosporin A, FK-506, OKT-3 a ATG. Při kombinaci sloučenin podle vynálezu s takovými dalšími léčivými nebo prostředky
20 pro indukci imunosuprese nebo pro léčení zánětů se pro dosažení požadovaného účinku může podávat menší množství těchto prostředků. Základy takové kombinační terapie byly položeny Stepkowskim, jehož výsledky ukazují, že použití kombinace rapamycinu a cyklosporinu A v subterapeutických dávkách výrazně
25 prodloužilo dobu přežití srdečního alograftu [Transplantation Proc. 23: 507 (1991)].

Sloučeniny podle vynálezu mohou být savci podávány jako takové nebo spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem. Farmaceutickým nosičem může být pevná látka nebo kapalina. Při
30 podávání ústy se ukázalo, že přijatelný orální prostředek může obsahovat 0,01 % Tween 80 v PHOSALu PG-50 (fosfolipidový

koncentrát obsahující 1,2-propylenglykol, A. Nattermann & Cie. GmbH).

Pevný nosič může zahrnovat jednu nebo více látek, které mohou rovněž působit jako ochucovací prostředky, kluzné látky, solubilizační
5 prostředky, suspendující prostředky, plnidla, maziva, látky pro usnadnění stlačování, vazné látky nebo látky pro usnadnění rozpadávání tablet; může také jít o zapouzdřovací materiál. V případě prášků je nosičem jemně prášková pevná látka, která je ve směsi s jemně práškovou aktivní složkou. V případě tablet se aktivní složka
10 mísí ve vhodných poměrech s nosičem s nezbytnými stlačovacími vlastnostmi a lisuje se na požadovaný tvar a velikost. Prášky a tablety s výhodou obsahují až 99 % aktivní složky. Vhodné pevné nosné látky například zahrnují fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, talek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza,
15 karboxymethylcelulóza jako sodná sůl, polyvinylpyrrolidin, nízkotající vosky a iontoměničové pryskyřice.

Kapalné nosiče se používají pro přípravu roztoků, suspenzí, emulzí, sirupů, elixírů a tlakovaných prostředků. Aktivní složka může být rozpuštěna nebo suspendována v farmaceuticky přijatelném
20 kapalném nosiči, jako je voda, organické rozpouštědlo, směs obou nebo farmaceuticky přijatelné oleje nebo tuky. Kapalný nosič může obsahovat buď vhodné farmaceutické přídavné látky, jako jsou solubilizátory, emulgátory, puify, ochranné látky, sladidla, ochucovací prostředky, suspendující prostředky, zahušťující prostředky, barviva,
25 látky regulující viskozitu, stabilizátory nebo regulátory osmotického tlaku. Vhodnými příklady kapalných nosičů pro orální a parenterální podávání jsou voda (částečně obsahující výše uvedené přídavné látky, například deriváty celulózy, s výhodou sodnou sůl karboxymethylcelulózy), alkoholy (včetně monohydroxyalkoholů
30 a polyhydroxyalkoholů, například glykolů) a jejich deriváty, lecitiny a oleje (například frakcionovaný kokosový a podzemnicový olej). Pro

parenterální podávání může být nosičem také olejový ester, jako je ethyloleát a izopropylmyristát. Pro parenterální podávání se v prostředcích používají kapalné nosiče ve sterilní formě. Kapalnými nosiči pro tlakované prostředky mohou být halogenované uhlovodíky nebo jiné farmaceuticky přijatelné hnací plyny.

Kapalné farmaceutické prostředky ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí mohou být použity například pro intramuskulární, intraperitoneální nebo subkutánní injekci. Sterilní roztoky mohou být rovněž podávány intravenózně. Sloučenina může být také podávána ústy, buď v kapalně nebo pevné formě.

Prostředky podle vynálezu mohou být podávány rektálně ve formě běžných čípků. Pro podávání intranazální nebo intrabronchiální inhalací nebo insuflací mohou být sloučeniny podle vynálezu ve formě vodných nebo zčásti vodných roztoků, které mohou být použity ve formě aerosolu. Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat transdermálně použitím transdermální náplasti obsahující aktivní sloučeninu a nosič, který je vzhledem k aktivní sloučenině inertní, je netoxický pro kůži a dovolí přenos prostředku pro systémovou absorpci do krevního řečiště přes kůži. Nosič může být také jakákoliv z forem jako jsou krémy a masti, pasty, gely a okluzivní zařízení. Krémy a masti mohou být viskózní, kapalně nebo polotuhé emulze buď typu olej ve vodě nebo voda v oleji. Vhodné mohou být také pasty, obsahující absorpční prášky dispergované ve vazelině nebo hydrofilní vazelině s obsahem aktivní složky. Pro uvolňování aktivní látky do krevního řečiště je možno použít řady okluzivních zařízení, jako je semipermeabilní membrána kryjící zásobník s obsahem aktivní složky s nosičem nebo bez něj nebo matrix s obsahem aktivní složky. Další okluzivní zařízení jsou známa z literatury.

Navíc mohou být sloučeniny podle vynálezu ve formě roztoku, krému nebo omývacího roztoku, obsahujícího farmaceuticky přijatelné

nosiče a 0,1 až 5 % s výhodou 2 % aktivní sloučeniny, které mohou být podávány na oblasti postižené houbovým onemocněním.

Požadavky na dávkování se liší s použitým prostředkem, cestou podávání, vážností příznaků a konkrétního ošetřovaného pacienta.

- 5 Podle výsledků získaných ve standardních farmakologických testovacích postupech je navržena denní dávka aktivní složky 0,1 µg/kg až 100 mg/kg, výhodněji mezi 0,001 až 25 mg/kg a nejvýhodněji mezi 0,01 až 5 mg/kg. Léčení se obvykle zahajuje dávkami sloučeniny menšími než optimálními. Poté se dávka zvyšuje, dokud se nedosáhne
10 podle okolností optimálního účinku; přesné dávkování pro orální, parenterální, nazální nebo intrabronchiální podání určí na základě zkušeností s konkrétním léčeným pacientem ošetřující lékař. S výhodou jsou farmaceutické prostředky ve formě jednotlivé dávkovací formy, například jako tablety nebo kapsle. V této formě je prostředek
15 rozdělen do jednotlivých dávek, obsahujících vhodná množství aktivní složky; jednotlivé dávky mohou být balíčkovány prostředky, například balíčkovány prášky, lahvičky, ampule, předem naplněné stříkačky nebo sáčky obsahující kapalinu. Jednotlivou dávkovací formou může být například kapsle nebo tableta jako taková, nebo může jít o vhodný
20 počet jakýchkoliv takových prostředků v balení.

Přípravu a biologické účinky reprezentativních sloučenin podle vynálezu ilustrují následující příklady.

Příklady provedení vynálezu

25 Příklad 1

31-O-(triethylsilyl)-42-oxorapamycin

Krok A. 31-O-(triethylsilyl)rapamycin

K roztoku rapamycinu (15,39 g, 16,84 mmol) a 2,6-lutidinu (7,65 g, 75,76 ml) v dichlormethanu (100 ml) byl po kapkách přidáván v

průběhu 30 minut při 0 °C, triethylsilyltrifluoromethan sulfonát (10 g, 37,88 mmol). Směs byla při 0 °C míchána dalších 90 minut a zfiltrována. Filtrát byl zředěn ethylacetátem (500 ml), promyt vodou (3x250 ml) a roztokem soli (1x100 ml), vysušen (MgSO₄) a odpařen do sucha. Materiál byl rozpuštěn v bezvodém THF (40 ml), ochlazen na 0 °C a smísen s ledově chladnou ledovou kyselinou octovou (150 ml) a vodou (80 ml). Směs byla míchána 3 hodiny při 0 °C, zředěna ethylacetátem (500 ml) a pH bylo opatrně upraveno na hodnotu 7 - 8 NaHCO₃ při 0 °C. Organická vrstva byla promyta vodou (2x250 ml), roztokem soli (1x100 ml), vysušena (MgSO₄) a odpařena do sucha za poskytnutí v názvu uvedeného produktu v kvantitativním výtěžku.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,66 (3H, 6-CH₃C=C), 1,75 (3H, 30-CH₃C=C), 3,14 (3H, 41-OCH₃), 3,27 (3H, 7-CH₃O), 3,40 (3H, 32-CH₃O), 4,12 (m, 1H, 31-CH).

MS (neg. iont FAB, m/z): 1027,4 [M]⁻, 589,3.

Krok B. 31-O-(triethylsilyl)-42-oxorapamycin

Směs 31-O-(triethylsilyl)rapamycinu (17,32 g, 16,84 mmol) a Dess-Martinova perjodinanu (8,65 g, 20,35 mmol) v bezvodém dichloromethanu (150 ml) byla 5 hodin míchána pod dusíkem. Směs byla zfiltrována, filtrát zředěn ethylacetátem (500 ml) a promyt vodou (3 x 250 ml) a roztokem soli (1 x 100 ml), vysušen (MgSO₄) a odpařen do sucha. Surový materiál byl předem absorbován na kolonu oxidu křemičitého Merck-60, která byla eluována směsí hexan-ethylacetát 95 : 5 a 7 : 2 za poskytnutí čistého v názvu uvedeného produktu s výtěžkem 64,9 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,42-0,48 (m, 9H), 0,80-0,83 (m, 6H), 1,61 (3H, 6-CH₃C=C), 1,77 (3H, 30-CH₃C=C), 3,04 (3H, 41-OCH₃), 3,16 (3H, 7-OCH₃), 3,28 (3H, 32-CH₃O), 3,90 (m, 1H, 41-CH).

MS (neg. iont FAB, m/z): 1025,3 [M]⁻.

Příklad 242-deoxo-42-(hydroxyimino)rapamycinZpůsob A

5 Směs 42-oxorapamycinu (0,183 g, 0,22 mmol; připravená podle způsobu, popsaného v US patentu 5,023,263), hydroxylamin hydrochloridu (0,0143 g, 0,22 mmol) a octanu sodného (0,025 g, 0,3 mmol) v methanolu (5 ml), byla míchána 15 minut pod dusíkem. Směs byla odpařena do sucha a zbytek byl čištěn bleskovou chromatografií
10 (kolona silikagel Merck-60 eluent 50 % THF v hexanu). Čistě frakce byly spojeny, odpařeny a výsledný olej byl rekrystalizován ze směsi izopropylether/cyklohexan 20 : 80 za poskytnutí v názvu uvedeného produktu jako směsi izomerů EZ (0,075 g, výtěžek 40 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,65 (3H, 6- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,75 (3H, 30- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,13 (3H, 41- OCH_3), 3,34 (3H, 7- OCH_3), 3,41 (3H, 32- OCH_3)
15

^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 215,28, 208,17, 169,26, 166,72, 158,83, 140,60, 140,07, 135,95, 135,67, 133,56, 130,18, 129,47, 126,62, 126,43, 98,48, 86,33, 84,73, 84,30, 78,90, 67,17, 59,29, 59,13, 57,51, 55,93, 55,88, 51,234, 46,58, 46,04, 44,19, 41,47, 40,65, 40,19, 38,93, 38,41, 37,71, 35,08, 33,78, 33,24, 32,05, 32,00, 31,82, 31,21, 30,92, 27,21, 27,05, 26,89, 25,27, 22,84, 21,97, 21,62, 21,46, 20,64, 16,32, 16,22, 16,09, 15,99, 14,74, 13,60, 13,18, 13,10, 10,33, 10,15.
20

25 MS (neg. iont FAB, m/z): 926 $[\text{M}]^-$, 590, 334

Analýza vypočtená pro $\text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{13}$: C, 66,07; H, 8,48; N, 3,02:

Nalezeno: C, 66,25; H, 8,67; N, 3,03.

Způsob B

Krok A. 31-O-(triethylsilyl)-42-deoxo-42-(hydroxyimino)rapamycin

Za podmínek bez přítomnosti vody byla 30 minut míchána směs 31-O-(triethylsilyl)-42-oxorapamycinu z příkladu 1 (0,105 g, 0,102 mmol), hydroxylaminhydrochloridu (7,6 mg, 0,109 mmol), a octanu sodného (12,5 mg, 0,153 mmol) v bezvodém methanolu (5 ml). Směs byla zfiltrována a filtrát odpařen do sucha. Zbytek byl znovu rozpuštěn v ethylacetátu (50 ml), promyt vodou (2 x 50 ml) a roztokem soli (1 x 50 ml), sušen (MgSO_4) a odpařen do sucha za poskytnutí v názvu uvedeného produktu jako směsi izomerů EZ (0,114 g, výtěžek 94 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,47-0,55 (m, 9H), 0,84-0,88 (m, 6H), 1,65 (3H, 6- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,75 (3H, 30- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,14 (3H, 41- OCH_3), 3,26 (3H, 7- OCH_3), 3,44 (3H, 32- OCH_3)

MS (neg. iont FAB, m/z): 1040,7 $[\text{M}]^-$.

Krok B. 42-deoxo-42-(hydroxyimino)rapamycin

Roztok 31-O-(triethylsilyl)-42-deoxo-42-(hydroxyimino) rapamycinu (1 g, 0,974 mmol) ve 20 ml 10 % roztoku kyseliny p-toluensulfonové v methanolu byl míchán 1 hodinu pod dusíkem při 0 °C. Roztok byl zředěn ethylacetátem a reakce ukončena 5 % vodným NaHCO_3 . Organická vrstva byla promyta vodou roztokem soli, sušena (MgSO_4) a odpařena do sucha za poskytnutí v názvu uvedeného produktu, shodným s materiálem připraveným ve způsobu A (0,812 g, 89,9 % výtěžek).

Výsledky, získané při standardních farmakologických testech:

LAF IC_{50} : 3,88 nM

LAF poměr: 0,85

Přežití kožního štěpu: $10,8 \pm 0,4$

Příklad 3

42-deoxo-42-(hydroxyamino)rapamycin

K roztoku 31-O-(triethylsilyl)-42-deoxo-42-(hydroxyimino) rapa-
 5 mycinu z příkladu 2, způsob B, krok A (2,08 g, 2 mmol) v bezvodém
 methanolu (75 ml) byly současně přidávány při 0 °C v průběhu 30
 minut 1N-roztok kyanoborohydridu sodného v tetrahydrofuranu (2 ml)
 a 4N roztok HCl v dioxanu, aby se hodnota pH udržela na 3,5. Směs
 byla 30 minut míchána, zředěna EtOAc a promyta 2,5 % NaHCO₃ (100
 10 ml), vodou (2 x 250 ml) a roztokem soli (1 x 250 ml), sušena (MgSO₄)
 a odpařena do sucha za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako
 směsi izomerů (0,763 g, výtěžek 41 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,60 a 1,63 (3H, 6-CH₃C=C), 1,72
 a 1,74 (3H, 30-CH₃C=C), 3,09 a 3,11 (3H, 41-OCH₃), 3,28, 3,32, 3,34
 15 a 3,36 (6H, 7- a 32-OCH₃).

MS (neg. iont FAB, m/z): 928,4 [M]⁻, 590,3, 336,6.

Analýza: vypočteno pro C₅₁H₈₀N₂O₁₃: C, 65,92; H, 8,68; N, 3,01;
 Nalezeno: C, 65,36; H, 8,53; N, 2,82.

Výsledky získané při standardních farmakologických testech:

20 LAF IC₅₀: 5,60 nM

LAF poměr: 0,18

Přežití kožního štěpu: 9,6 ± 0,0

Procenta změny adjuvantní artritidy proti kontrole: - 84 %.

25 Příklad 4

42-deoxy-42-oxorapamycin-42-O-karbamoyloxim

Směs 42-deoxo-42-(oxyimino)rapamycinu z příkladu 2 (0,813 g,
 0,876 mmol), kyanatanu sodného (0,228 g, 3,5 mmol), ledové kyseliny

octové (8 ml) a vody (8 ml) byla míchána pod dusíkem 1,5 hodiny. Směs byla zředěna ethylacetátem (100 ml) a reakce ukončena vodným NaHCO₃. Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, sušena (MgSO₄) a odpařena do sucha. Surový produkt byl rozpuštěn
 5 v dichlormethanu, předem absorbován na silikagelovou kolonu Merck-60 a čištěn bleskovou chromatografií (postupný gradient od 50 % ethylacetátu v hexanu do čistého ethylacetátu) za poskytnutí v názvu uvedeného produktu jako směsi izomerů EZ (0,289 g, výtěžek 34 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,66 (3H, 6-CH₃C=C), 1,75 (3H,
 10 30-CH₃C=C), 3,14 (3H, 41-OCH₃), 3,33 (3H, 7-OCH₃), 3,43 (3H, 32-OCH₃)

¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 215,17, 208,11, 169,67, 169,30, 166,73, 164,31, 164,25, 156,37, 156,33, 140,05, 138,34, 137,28, 136,07, 135,78, 135,09, 133,51, 133,25, 132,17, 130,61, 130,22,
 15 130,05, 129,40, 127,33, 126,81, 126,66, 126,57, 126,44, 125,76, 125,50, 125,22, 98,70, 98,50, 84,73, 84,34, 84,28, 82,70, 78,92, 68,91, 67,21, 59,29, 57,93, 57,82, 56,34, 56,31, 56,16, 56,09, 55,85, 55,56, 52,00, 51,25, 46,55, 46,06, 45,68, 44,54, 44,18, 41,92, 41,83, 41,48, 41,40, 41,26, 41,14, 41,01, 40,88, 40,57, 40,42, 40,35, 40,19,
 20 39,77, 39,30, 39,17, 38,97, 38,83, 38,66, 38,59, 37,98, 37,45, 37,26, 35,53, 35,13, 34,88, 34,79, 34,72, 34,57, 33,83, 33,49, 33,37, 33,31, 33,24, 32,19, 32,03, 31,98, 31,85, 31,70, 31,64, 31,20, 27,35, 27,21, 27,03, 26,80, 25,23, 25,04, 24,45, 24,31, 21,62, 21,51, 21,37, 20,99, 20,74, 20,63, 16,69, 16,30, 16,18, 15,95, 15,80, 15,71, 15,03, 14,57,
 25 13,88, 13,64, 13,18, 13,13, 13,07, 10,16.

MS (neg. iont FAB, m/z): 969,8 [M]⁻, 925,8 [M-CONH₂]⁻, 590,6.

Výsledky získané standardními farmakologickými testy:

LAF IC₅₀: 2,00 nM

LAF poměr: 0,25

30 Přežití kožního štěpu: 9,5 ± 1,1

Příklad 5

42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(pyridin-2-ylmethyl)]-oxim

V názvu uvedená sloučenina byla připravena podle příkladu 2, způsob B s tím rozdílem, že hydroxylaminhydrochlorid byl nahrazen O-(pyridin-2-ylmethyl)hydroxylamindihydrochloridem (výtěžek 71,1 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,654 (3H, 6- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,751 (3H, 30- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,138 (3H, 41- OCH_3), 3,334 (3H, 7- OCH_3), 3,338 (3H, 32- OCH_3), 7,17-8,58 (mm, 4H, Harom).

^{13}C NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 158,96 (42-C=NO-)

MS (neg. iont FAB, m/z): 1017,5 $[\text{M}]^-$, 590,4, 425,3.

Výsledky získané standardními farmakologickými testy:

LAF IC_{50} : 1,50 nM

LAF poměr: 0,40.

Přežití kožního štěpu: $7,8 \pm 0,8$

Procento změny u adjuvantní artritidy proti kontrole: - 53 %

Příklad 6

42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(pyridin-4-ylmethyl)]-oxim

V názvu uvedená sloučenina byla připravena podle příkladu 2, způsob B s tím rozdílem, že hydroxylaminhydrochlorid byl nahrazen O-(pyridin-4-ylmethyl)-hydroxylamindihydrochloridem (výtěžek 34,5 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,653 (3H, 6- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,753 (3H, 30- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,153 (3H, 41- OCH_3), 3,29 (2x3H, 7- OCH_3 a 32- OCH_3), 7,2 (m, 2H, Harom), 8,52 (m, 2H, Harom).

MS (neg. iont FAB, m/z): 1017,2 $[\text{M}]^-$, 590,2, 425,1.

Výsledky, získané ve standardních farmakologických testech:

LAF IC₅₀: 1,80 nM

LAF poměr: 0,31

Přežití kožního štěpu: 8,0 ± 0,9.

5

Příklad 7

42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(terc.butyl)]-oxim

V názvu uvedená sloučenina byla připravena podle příkladu 2, způsob B kromě toho, že hydroxylaminhydrochlorid byl nahrazen O-
10 (terc.butyl)-hydroxylaminhydrochloridem (výtěžek 25,6 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (9H, terc.-butyl), 1,654 (3H, 6-CH₃C=C), 1,75 (3H, 30-CH₃C=C), 3,136 (3H, 41-OCH₃), 3,336 (3H, 7-OCH₃), 3,37 (3H, 32-OCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 155,89 (42-C=NO-)

15

MS (neg. iont FAB, m/z): 982,5 [M]⁻, 590,3, 390,2.

Výsledky získané standardními farmakologickými testy:

LAF: 49 % inhibice při 0,1 μM

Příklad 8

20

42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(fenylmethyl)]-oxim

V názvu uvedená sloučenina byla připravena podle příkladu 2, způsob B s výjimkou toho, že namísto hydroxylaminhydrochloridu byl použit O-(fenylmethyl)-hydroxylaminhydrochlorid (výtěžek 29,9 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,652 (3H, 6-CH₃C=C), 1,747 (3H, 30-CH₃C=C), 3,136 (3H, 41-OCH₃), 3,332 (3H, 7-OCH₃), 3,35 (3H, 32-OCH₃), 5,134 (2H, =NOCH₂-, na C-42), 7,27-7,37 (m, 5H, Harom)

20.10.97

^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 158,48 (42-C=NO-)

MS (neg. iont FAB, m/z): 1016,2 $[\text{M}]^-$, 590,2, 424,1.

Výsledky získané standardními farmakologickými testy:

LAF IC_{50} : 21,67 nM

5 LAF poměr: 0,03

Příklad 9

42-deoxy-42-oxorapamycin-42-(O-allyl)-oxim

V názvu uvedená sloučenina byla připravena podle příkladu 2,
10 způsob B kromě náhrady hydroxylaminhydrochloridu O-(allyl)-
hydroxylaminhydrochloridem (výtěžek 57,1 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,655 (3H, 6- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,751 (3H,
30- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,139 (3H, 41- OCH_3), 3,336 (3H, 7- OCH_3), 3,395 (3H,
32- OCH_3), 4,60 (m, 2H, $=\text{NOCH}_2\text{C}=\text{C}$, na C-42), 5,17-5,31 (m, 2H,
15 - $\text{C}=\text{CH}_2$, na C-42), 5,94-6,03 (m, 1H, - $\text{CCH}=\text{C}$ -, na C-42).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 158,1 (42-C=N-O-)

MS (neg. iont FAB, m/z): 966,5 $[\text{M}]^-$, 590,3, 374,2.

Výsledky získané standardními farmakologickými testy:

LAF 43 % inhibice při 0,1 μM

20

Příklad 10

42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(prop-2-ynyl)]-oxim

V názvu uvedená sloučenina byla připravena podle příkladu 2,
způsob B kromě náhrady hydroxylaminhydrochloridu O-(prop-2-ynyl)-
25 hydroxylaminhydrochloridem (výtěžek 35,4 %).

20.10.97

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,66 (3H, 6- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,75 (3H, 30- $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,13 (3H, 41- OCH_3), 3,33 (3H, 7- OCH_3), 3,415 (3H, 32- OCH_3), 4,69 (2H, $=\text{NOCH}_2\text{C}$ na C-42)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 159,5 (42-C= NO -)

5 MS (neg. iont FAB, m/z): 964,2 $[\text{M}]^-$, 590,2, 372,1.

Výsledky získané standardními farmakologickými testy:

LAF IC_{50} : 8,13 nM

LAF poměr: 0,08

Přežití kožního štěpu: $8,0 \pm 1,1$.

10

Příklad 11

42-deoxo-42-[O-(pyridin-4-ylmethyl)]-hydroxyaminorapamycin

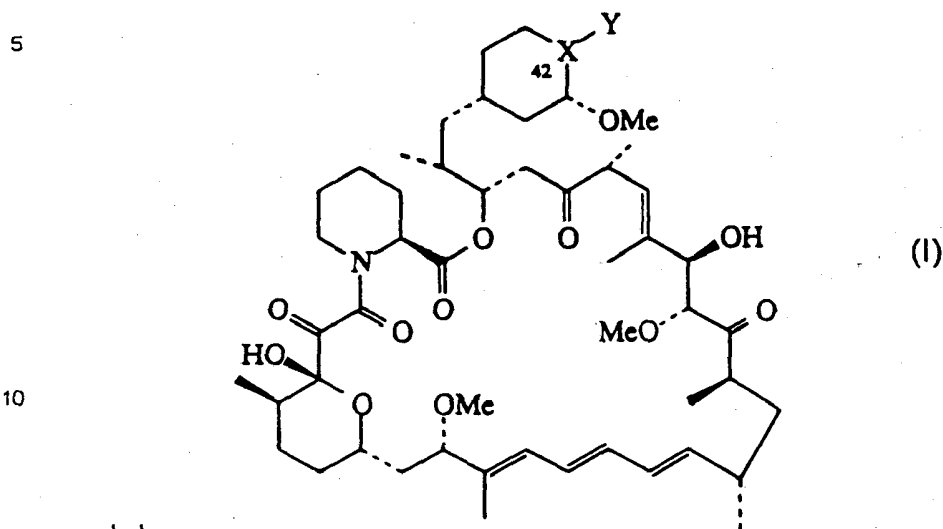
15 V názvu uvedená sloučenina byla připravena podle příkladu 3 kromě náhrady 31-O-(triethylsilyl)-42-deoxo-42-hydroxyiminorapamycinu 42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(pyridin-4-ylmethyl)]-oximem z příkladu 6.

MS (neg. iont FAB. m/z): 1019,5 $[\text{M}]^-$.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce



kde

X - Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$;

15

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkyl s 3 - 8 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylaminoalkyl s 4 - 14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, fluoroalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, trifluoromethylalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethyl, $ArO-$, $-(CH_2)_mAr$ nebo $-COR^3$;

20

25

R^3 znamená alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, $-NH_2$, $-NHR^4$, $-NR^4R^5$, $-OR^4$ nebo Ar ;

R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou obě přítomny, mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;

Ar znamená arylový nebo heteroarylový radikál, který může být popřípadě mono-, di-, nebo trisubstituován skupinou zvolenou z alkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7 atomy uhlíku, arylalkylu s 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluormethylu, trifluormethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, $-\text{SO}_3\text{H}$ a $-\text{CO}_2\text{H}$; a

$m = 0$ až 6;
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde X - Y znamená $\text{C}=\text{NOR}^1$ nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R^1 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 až 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 až 7 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 až 6 atomy uhlíku, $-(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ nebo $-\text{COR}^3$ nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde X - Y znamená CHNHOR^2 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde R^2 znamená atom vodíku nebo $-(CH_2)_mAr$ nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- 5 6. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxo-42-(hydroxyimino)rapamycin nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxo-42-(hydroxyamino)rapamycin nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- 10 8. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxy-42-oxorapamycin-42-O-karbamoyloxim nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- 15 9. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(pyridin-2-ylmethyl)]-oxim nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- 20 10. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(pyridin-4-ylmethyl)]-oxim nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
- 25 11. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(terc.butyl)]-oxim nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

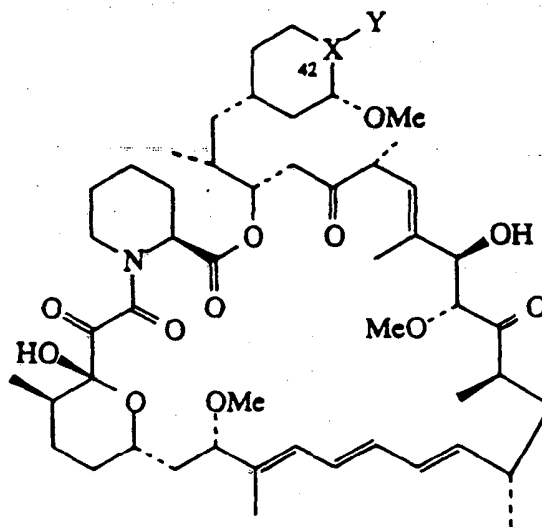
12. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O(fenylmethyl)]-oxim nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5 13. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxy-42-oxorapamycin-42-(O-allyl)oxim nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

10 14. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 42-deoxy-42-oxorapamycin-42-[O-(prop-2-ynyl)]-oxim nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15 15. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 2-deoxo-42-[O-(pyridin-4-ylmethyl)]-hydroxyaminorapamycin nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

20 16. Způsob léčení odmítnutí transplantátů nebo onemocnění způsobeného reakcí hostitele na štěp u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání proti odmítnutí účinného množství sloučeniny obecného vzorce



kde

X - Y znamená C=NOR¹ nebo CHNHOR²;

R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkyl s 3 - 8 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylaminoalkyl s 4 - 14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, fluoroalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, trifluoromethylalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethyl, ArO-, -(CH₂)_mAr nebo -COR³;

R³ znamená alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, -NH₂, -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -OR⁴ nebo Ar;

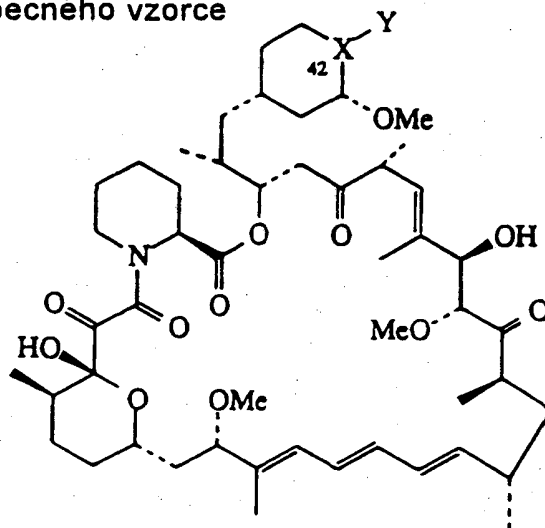
R⁴ a R⁵ znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou přítomny, mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;

Ar znamená aryl nebo heteroarylový radikál, který může být popřípadě mono-, di-, nebo trisubstituován skupinou zvolenou z alkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7 atomy uhlíku, arylalkylu s 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluormethylu, trifluormethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, -SO₃H a -CO₂H; a

m = 0 - 6;

a její farmaceuticky přijatelné soli savci v případě potřeby.

17. Způsob léčení houbové infekce u savce v případě potřeby, který zahrnuje podání antifungálně účinného množství sloučeniny obecného vzorce



X - Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$;

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkyl s 3 - 8 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylaminoalkyl s 4 - 14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, fluoroalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, trifluoromethylalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethyl, $ArO-$, $-(CH_2)_mAr$ nebo $-COR^3$;

R^3 znamená alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, $-NH_2$, $-NHR^4$, $-NR^4R^5$, $-OR^4$ nebo Ar ;

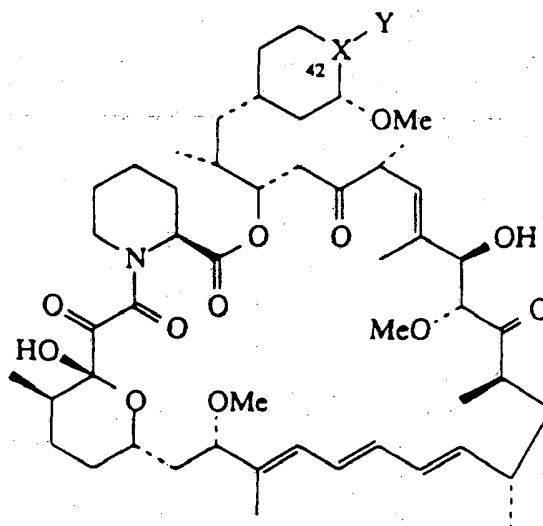
R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou přítomny, mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;

Ar znamená aryl nebo heteroarylový radikál, který může být popřípadě mono-, di-, nebo trisubstituován skupinou zvolenou z alkyly s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7 atomy uhlíku, arylalkylu s 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluormethylu, trifluormethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, $-SO_3H$ a $-CO_2H$; a

$m = 0 - 6$;

a její farmaceuticky přijatelné soli uvedenému savci v případě potřeby.

18. Způsob léčení revmatoidní artritidy u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání antiartriticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce



X - Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$;

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkyl s 3 - 8 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylaminoalkyl s 4 - 14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, fluoroalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, trifluoromethylalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethyl, $ArO-$, $-(CH_2)_mAr$ nebo $-COR^3$;

R^3 znamená alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, $-NH_2$, $-NHR^4$, $-NR^4R^5$, $-OR^4$ nebo Ar ;

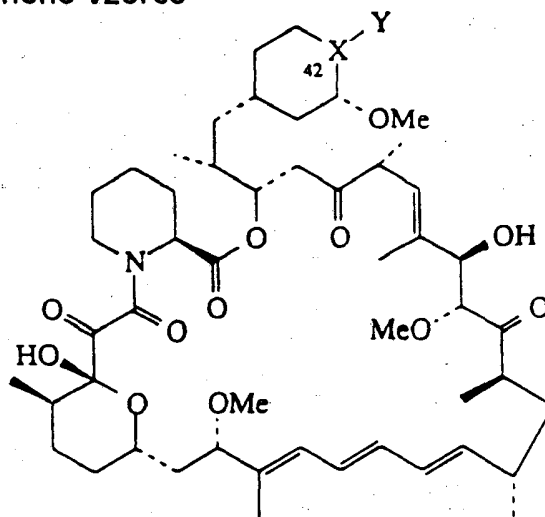
R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou přítomny, mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;

Ar znamená aryl nebo heteroarylový radikál, který může být popřípadě mono-, di-, nebo trisubstituován skupinou zvolenou z alkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7 atomy uhlíku, arylalkylu s 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluormethylu, trifluormethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, $-SO_3H$ a $-CO_2H$; a

$m = 0 - 6$;

a její farmaceuticky přijatelné soli uvedenému savci v případě potřeby.

19. Způsob léčení restenózy u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání antiproliferativně účinného množství sloučeniny obecného vzorce



X - Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$;

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkyl s 3 - 8 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylaminoalkyl s 4 - 14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, fluoroalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, trifluoromethylalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethyl, $ArO-$, $-(CH_2)_mAr$ nebo $-COR^3$;

R^3 znamená alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, $-NH_2$, $-NHR^4$, $-NR^4R^5$, $-OR^4$ nebo Ar ;

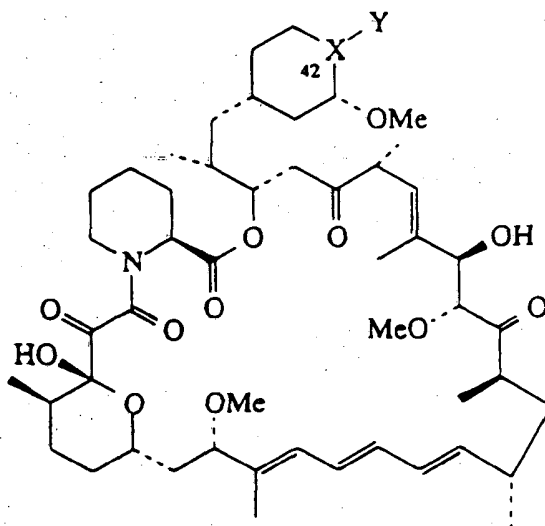
R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou přítomny, mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;

Ar znamená aryl nebo heteroarylový radikál, který může být popřípadě mono-, di-, nebo trisubstituován skupinou zvolenou z alkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7 atomy uhlíku, arylalkylu s 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluormethylu, trifluormethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, $-SO_3H$ a $-CO_2H$; a

$m = 0 - 6$;

a její farmaceuticky přijatelné soli uvedenému savci v případě potřeby.

20. Způsob léčení zánětu plic u savce v případě potřeby, který zahrnuje podávání protizánětlivě účinného množství sloučeniny obecného vzorce



X - Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$;

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkyl s 3 - 8 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylaminoalkyl s 4 - 14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, fluoroalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, trifluoromethylalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethyl, $ArO-$, $-(CH_2)_mAr$ nebo $-COR^3$;

R^3 znamená alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, $-NH_2$, $-NHR^4$, $-NR^4R^5$, $-OR^4$ nebo Ar ;

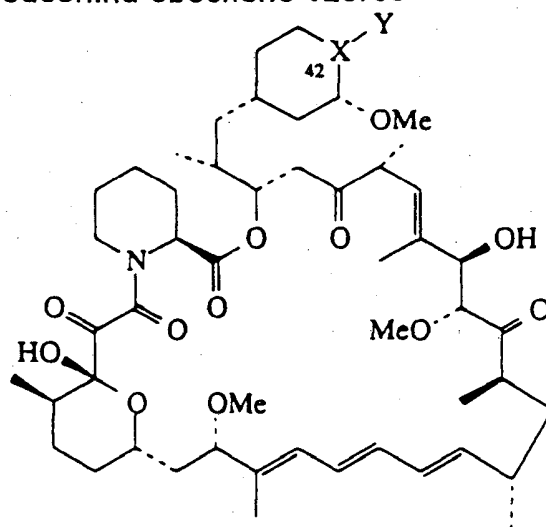
R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou přítomny, mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;

Ar znamená aryl nebo heteroarylový radikál, který může být popřípadě mono-, di-, nebo trisubstituován skupinou zvolenou z alkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7 atomy uhlíku, arylalkylu s 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluormethylu, trifluormethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, $-SO_3H$ a $-CO_2H$; a

$m = 0 - 6$;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli uvedenému savci v případě potřeby.

21. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím,
že obsahuje sloučeninu obecného vzorce



X - Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$;

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenyl s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynyl s 2 - 7 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkyl s 3 - 8 atomy uhlíku, alkyloxy s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, cykloalkylaminoalkyl s 4 - 14 atomy uhlíku, kyanoalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, fluoroalkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, trifluoromethylalkyl s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluoromethyl, $ArO-$, $-(CH_2)_mAr$ nebo $-COR^3$;

R^3 znamená alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, $-NH_2$, $-NHR^4$, $-NR^4R^5$, $-OR^4$ nebo Ar ;

R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě alkyl s 1 - 6 atomy uhlíku, Ar nebo, pokud jsou přítomny, mohou spolu tvořit čtyř až sedmičlenný kruh;

Ar znamená aryl nebo heteroarylový radikál, který může být popřípadě mono-, di-, nebo trisubstituován skupinou zvolenou z alkyly s 1 - 6 atomy uhlíku, alkenylu s 2 - 7 atomy uhlíku, alkynylu s 2 - 7 atomy uhlíku, arylalkylu s 7 - 10 atomy uhlíku, alkoxy s 1 - 6 atomy uhlíku, kyano, halo, hydroxy, nitro, karbaloxy s 2 - 7 atomy uhlíku, trifluormethylu, trifluormethoxy, amino, dialkylamino s 1 - 6 atomy uhlíku na alkylovou skupinu, dialkylaminoalkylu s 3 - 12 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 - 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylu s 2 - 12 atomy uhlíku, alkylthio s 1 - 6 atomy uhlíku, $-SO_3H$ a $-CO_2H$; a

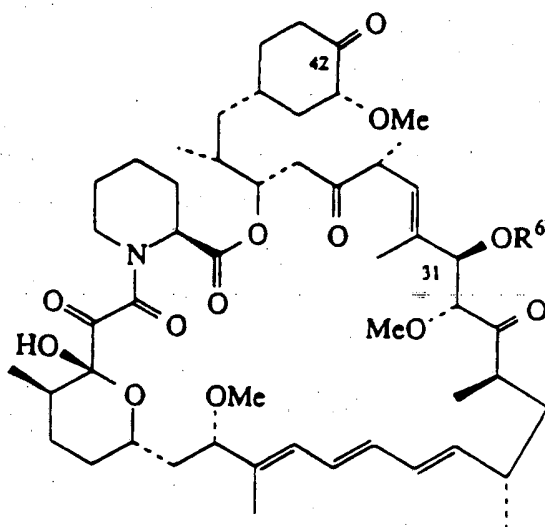
$m = 0 - 6$;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceutický nosič.

22. Sloučenina obecného vzorce

20

25



kde

R^6 znamená $-SiR^7R^8R^9$; a

R^7 , R^8 a R^9 znamenají každý nezávisle na sobě alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 8 atomy uhlíku, fenyalkyl se 7 až 10 atomy uhlíku, trifenylmethyl nebo fenyl.

5 23. Sloučenina podle nároku 22, kterou je 31-O-(triethylsilyl)-42-oxorapamycin.

24. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje některý z
10 následujících kroků

a) reakci 42-oxorapamycinu, popřípadě chráněného na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže, s hydroxylaminem vzorce:



15 kde R^1 je jak definováno výše s výjimkou skupin obsahujících karbonyl, za vzniku odpovídajícího oximu vzorce I, kde X-Y je $C=NOR^1$, a odstranění uvedené ochranné skupiny R^6

nebo

b) redukci oximu vzorce I, popřípadě chráněného na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže, kde X-Y je $C=NOR^1$, kde R^1 je jak definováno výše, s výjimkou skupin obsahujících karbonyl, za poskytnutí
20 hydroxylaminu vzorce I, kde



25 nebo

c) reakci sloučeniny vzorce I, popřípadě chráněné na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže, kde X-Y je $C=NOR^1$, kde R^1 je atom vodíku, s kyanatanem, například kyanatanem alkalického kovu, jako je kyanatan

sodný, za vzniku sloučeniny vzorce I, kde X-Y znamená $C=NOR^1$, kde R^1 je $-CONH_2$,

nebo

- 5 d) reakci sloučeniny vzorce I, kde X-Y znamená $C=NOR^1$ nebo $CHNHOR^2$, kde R^1 a R^2 jsou atomy vodíku, kde X-Y je $C=NOR^1$, popřípadě chráněná na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže, s izokyanátem nebo haloacylaminem vzorce



- 10 kde R^3 je hal je halogen, jako je chlór, za poskytnutí odpovídající sloučeniny vzorce I, kde R^1 nebo R^2 znamená COR^3 a R^3 znamená NHR^4 nebo NR^4R^5 ,

nebo

- 15 e) reakci sloučeniny vzorce I, kde X-Y znamená $C=NOH$ nebo $CHNHOH$, kde X-Y je $C=NOH$, popřípadě chráněná na funkci 31-hydroxy silylovou skupinou vzorce R^6 , jak je definováno níže, s alkylem nebo arylchloroformátem, za poskytnutí karbonátu vzorce I, kde R^1 nebo R^2 znamená COR^3 , kde R^3 znamená alkyl nebo aryl.

20

Zastupuje: