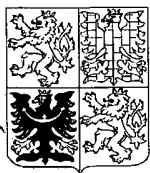


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.09.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.10.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19845405**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/06931**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/20392**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -1175

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/74
A 61 K 31/44
A 61 P 3/06
A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:
Frick Wendelin, Hünstetten-Beuerbach, DE;
Kirsch Reinhard, Braunschweig, DE;
Glombik Heiner, Horheim, DE;
Kramer Werner, Mainz-Laubenheim, DE;
Schäfer Hans-Ludwig, Hochheim, DE;

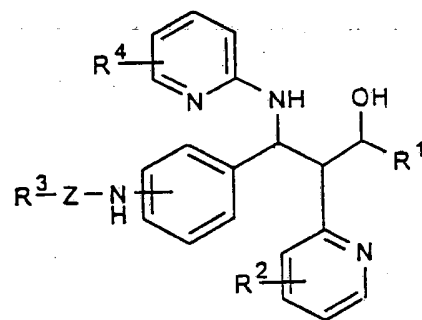
(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky-vynálezu:

Aryl-substituované propanolaminové deriváty,
způsob jejich přípravy, léčiva obsahující tyto
sloučeniny a jejich použití

(57) Anotace:

Substituované propanolaminové deriváty a jejich farmaceuticky přijatelné soli, jakož i jejich fyziologicky funkční deriváty. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají specifické významy, jejich fyziologicky přijatelné soli a jejich fyziologicky funkční deriváty, jakož i způsob jejich přípravy. Tyto sloučeniny jsou použitelné jako hypolipidemika.



179205/KB

Aryl-substituované propanolaminové deriváty, způsob jejich přípravy, léčiva obsahující tyto sloučeniny a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných propanolaminových derivátů a jejich adičních solí s kyselinami.

Dosavadní stav techniky

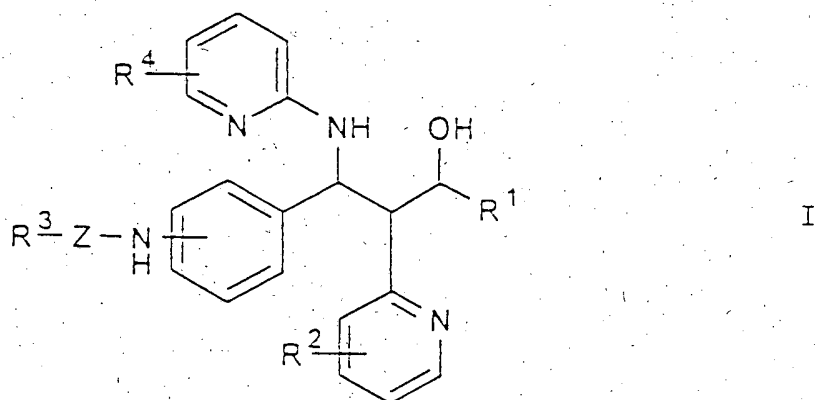
Jsou již popsány četné skupiny účinných látek pro léčení adiposity a poruch metabolismu lipidů, mezi které patří:

- polymerní adsorbční činidla, jako například cholesterylamin,
- benzothiazepiny (WO 93/16055),
- dimery a konjugáty kyseliny žlučové (EP 0 489 423) a
- 4-amino-2-ureidopyrimidin-5-karboxamid (EP 0 557 879).

Cílem vynálezu je poskytnout další sloučeniny, které by vykazovaly terapeuticky využitelný hypolipidemický účinek.

Podstata vynálezu

Vynález se proto týká sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^1 fenyl, heteroaryl, nesubstituovaný nebo případně substituovaný jedním až třemi vzájemně nezávislými zbytky, přičemž uvedená aromatická skupina nebo uvedená heteroaromatická skupina může být jednou až třikrát substituována substituenty zvolenými z množiny zahrnující fluor, chlor, brom, jod, OH, CF_3 , $-NO_2$, CN, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_1-C_8) -alkyl, NH_2 , $-NH-R^9$, $-N(R^9)R^{10}$, CHO, $-COOH$, $-COOR^{11}$, $-(C=O)-R^{12}$, (C_1-C_6) -alkyl-OH, (C_1-C_6) -alkyl(-OH)-fenyl, (C_1-C_6) -alkyl- CF_3 , (C_1-C_6) -alkyl- NO_2 , (C_1-C_6) -alkyl-CN, (C_1-C_6) -alkyl- NH_2 , (C_1-C_6) -alkyl- $NH-R^9$, (C_1-C_6) -alkyl- $N(R^9)R^{10}$, (C_1-C_6) -alkyl-CHO, (C_1-C_6) -alkyl- $COOH$, (C_1-C_6) -alkyl- $COOR^{11}$, (C_1-C_6) -alkyl- $(C=O)-R^{12}$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-OH, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- CF_3 , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- NO_2 , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-CN, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- NH_2 , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $NH-R^9$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $N(R^9)R^{10}$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-CHO, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $COOH$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $COOR^{11}$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $(C=O)-R^{12}$, $-N-SO_3H$, $-SO_2-CH_3$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl-O- (C_1-C_6) -alkylfenyl, (C_1-C_6) -alkylthio a pyridyl, přičemž v alkylových zbytcích může být jeden nebo více atomů vodíku nahrazeno fluorem, a fenyl a pyridyl může být zase jednou substitován methylovou skupinou, methoxy-skupinou nebo halogenem,

R^2 znamená H, OH, CH_2OH , OMe, CHO, NH_2 ,

R^3 znamená cukerný zbytek, dicukerný zbytek, tricukerný zbytek nebo tetracukerný zbytek, přičemž uvedený cukerný zbytek, dicukerný zbytek, tricukerný zbytek nebo tetracukerný zbytek je případně jednou nebo vícekrát substituován jednou z ochranných skupin cukrů, $HO-SO_2-$, $(HO)_2-PO-$,

R^4 znamená H, methyl, F, OMe,

R^9 až R^{12} znamenají nezávisle na sobě H, C_1-C_8 -alkyl,

Z znamená $-NH-C_0-C_{16}$ -alkyl- $C=O-$, $-O-C_0-C_{16}$ -alkyl- $C=O-$, $-(C=O)_m-C_1-C_{16}$ -alkyl- $(C=O)_n$, zbytek aminokyseliny, zbytek diaminokyseliny, přičemž zbytek aminokyseliny nebo zbytek diaminokyseliny je případně jednou nebo vícekrát substituován ochrannou skupinou aminokyseliny, kovalentní vazbu,

n znamená 0 nebo 1,

m znamená 0 nebo 1,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich fyziologicky funkčních derivátů.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých jeden nebo více zbytků má, popřípadě mají následující významy:

R^1 znamená fenyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, indolyl, thiazolyl, imidazolyl, kumarinyl, ftaliminyl, chinoyl, piperazinyl, tetrazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isthiazolyl nebo jejich benzoaněťované deriváty, přičemž uvedená aromatická skupina a uvedené heteroaromatické skupiny mohou být jednou nebo třikrát substituované substituenty zvolenými z množiny zahrnující fluor, chlor, brom, jod, OH, CF_3 , $-NO_2$, CN, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_1-C_8) -alkyl, NH_2 , $-NH-R^9$, $-N(R^9)R^{10}$, CHO, $-COOH$, $-COOR^{11}$, $-(C=O)-R^{12}$, (C_1-C_6) -alkyl-OH, (C_1-C_6) -alkyl(-OH)-fenyl, (C_1-C_6) -alkyl- CF_3 , (C_1-C_6) -

alkyl-NO₂, (C₁-C₆)-alkyl-CN, (C₁-C₆)-alkyl-NH₂, (C₁-C₆)-alkyl-NH-R⁹, (C₁-C₆)-alkyl-N(R⁹)R¹⁰, (C₁-C₆)-alkyl-CHO, (C₁-C₆)-alkyl-COOH, (C₁-C₆)-alkyl-COOR¹¹, (C₁-C₆)-alkyl-(C=O)-R¹², -O-(C₁-C₆)-alkyl-OH, -O-(C₁-C₆)-alkyl-CF₃, -O-(C₁-C₆)-alkyl-NO₂, -O-(C₁-C₆)-alkyl-CN, -O-(C₁-C₆)-NH₂, -O-(C₁-C₆)-alkyl-NH-R⁹, -O-(C₁-C₆)-alkyl-N(R⁹)R¹⁰, -O-(C₁-C₆)-alkyl-CHO, -O-(C₁-C₆)-alkyl-COOH, -O-(C₁-C₆)-alkyl-COOR¹¹, -O-(C₁-C₆)-alkyl-(C=O)-R¹², -N-SO₃H, -SO₂-CH₃, -O-(C₁-C₆)-alkyl-O-(C₁-C₆)-alkylfenyl, (C₁-C₆)-alkylthio a pyridyl, přičemž v alkylových zbytcích může být jeden nebo více atomů vodíku nahrazeno fluorem, a fenyl a pyridyl může být zase jednou substituován methylovou skupinou, methoxy-skupinou nebo halogenem,

R² znamená H, OH, CH₂OH, OMe, CHO, NH₂,

R³ znamená cukerný zbytek, dicukerný zbytek, tricukerný zbytek nebo tetracukerný zbytek, přičemž uvedený cukerný zbytek, dicukerný zbytek, tricukerný zbytek nebo tetracukerný zbytek je případně jednou nebo vícekrát substituován jednou z ochranných skupin cukrů, HO-SO₂-, (HO)₂-PO-,

R⁴ znamená H, methyl, F, OMe,

R⁹ až R¹² znamenají nezávisle na sobě H, C₁-C₈-alkyl,

Z znamená -NH-C₀-C₁₆-alkyl-C=O-, -O-C₀-C₁₆-alkyl-C=O-, -(C=O)_m-C₁-C₁₆-alkyl-(C=O)_n, zbytek aminokyseliny, zbytek diaminokyseliny, přičemž zbytek aminokyseliny nebo zbytek diaminokyseliny je případně jednou nebo vícekrát substituován ochrannou skupinou aminokyseliny, kovalentní vazbu,

n znamená 0 nebo 1,

m znamená 0 nebo 1,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich fyziologicky funkční deriváty.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých jeden nebo více zbytků má následující významy:

R^1 znamená fenyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, indolyl, thiazolyl, imidazolyl, kumarinyl, ftaliminyl, chinoyl, piperazinyl, tetrazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isthiazolyl, přičemž uvedená aromatická skupina a uvedené heteroaromatické skupiny mohou být jednou nebo dvakrát substituované substituenty z množiny zahrnující fluor, chlor, brom, jod, OH, CF_3 , $-NO_2$, CN, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_1-C_8) -alkyl, C_3-C_6 -cykloalkyl, NH_2 , CHO, $-COOH$, OCF_3 ,

R^2 znamená H, OH, CH_2OH , OMe, CHO, NH_2 ,

R^3 znamená cukerný zbytek, dicukerný zbytek, přičemž tento cukerný zbytek nebo dicukerný zbytek je případně jednou nebo vícekrát substituovaný jednou z ochranných skupin cukrů $HO-SO_2-$, $(HO)_2-PO-$,

R^4 znamená H, methyl, F, OMe,

Z znamená $-NH-C_0-C_{16}-alkyl-C=O-$, $-O-C_0-C_{16}-alkyl-C=O-$, $-(C=O)_m-C_1-C_{16}-alkyl-(C=O)_n$, kovalentní vazbu,

n znamená 0 nebo 1,

m znamená 0 nebo 1,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami.

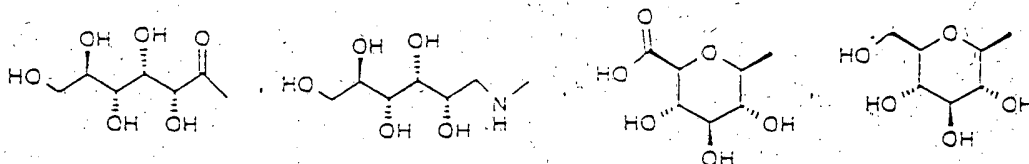
Mimořádně výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden nebo více zbytků má, popřípadě mají následující významy

R^1 znamená fenyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, přičemž uvedená aromatická skupina nebo uvedené heteroaromatic-

ké skupiny mohou být jednou až dvakrát substituovány fluorem, chlorem, bromem, (C_1-C_8) -alkylovou skupinou,

R^2 znamená H, OH, CH_2OH , OMe, CHO, NH_2 ,

R^3 znamená



příčemž cukerný zbytek je případně jednou nebo vícekrát substituován jednou z ochranných skupin cukrů, $HO-SO_2-$,

R^4 znamená H, methyl, F, OMe,

Z znamená $-NH-C_6-C_{12}-alkyl-C=O-$, $-O-C_6-C_{12}-alkyl-C=O-$,
 $-(C=O)_m-C_6-C_{12}-alkyl-(C=O)_n$,

n znamená 0 nebo 1,

m znamená 0 nebo 1,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami.

Ve výše uvedených heteroarylových skupinách přichází v úvahu jako heteroatomy zejména například O, S, N.

Pokud není uvedeno jinak, obsahují heteroaromatické kruhy 1 až 15 uhlíkových atomů a 1 až 6 heteroatomů, výhodně 1 až 5 uhlíkových atomů a 1 až 2 heteroatomy. Pro heteroarylové skupiny uvedené ve výše uvedených definicích přichází v úvahu například thiofen, furan, pyridin, pyrimidin, indol, chinolin, oxazol, isoxazol, thiazol nebo isthiazol.

Pod pojmem alkyl se zde rozumí přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec.

Pod pojmem cukerné zbytky se zde rozumí sloučeniny, které jsou odvozeny od aldóz a ketóz obsahujících 3 až 7 uhlíkových atomů, které mohou příslušet k řadě D nebo L; k tomu patří také aminocukry, cukrové alkoholy nebo cukrové kyseliny. Příkladem lze uvést glukózu, mannózu, fruktózu, galaktózu, ribózu, erythrózu, glycerinaldehyd, sedoheptulózu, glukoamin, galaktosamin, kyselinu glukuronovou, kyselinu galakturonovou, kyselinu glukonovou, kyselinu galaktonovou, kyselinu mannonovou, glukamin, 3-amino-1,2-propandiol, kyselinu glukarovou a kyselinu galaktaovou.

Pod pojmem dicukry se rozumí sacharidy, které sestávají ze dvou cukerných jednotek. Di-, tri- nebo tetrasacharidy vznikají acetalovou vazbou dvou nebo více cukrů. Vazby se přitom mohou nacházet v α - nebo β -poloze. Jako příklady uvedených cukrů lze uvést laktózu, maltózu a cellobiózu.

V případě, že je cukr substituován, jedná se výhodně o substituci na atomech vodíku skupiny OH cukru.

Pro hydroxy-skupiny cukrů přichází v úvahu v podstatě následující ochranné skupiny: benzylová skupina, acetylová skupina, benzoylová skupina, pivaloylová skupina, tritylová skupina, terc.butyldimethylsilová skupina, benzylidenová skupina, cyklohexylidenová skupina nebo isopropylidenová skupina.

Pod pojmem aminokyseliny, popřípadě aminokyselinové zbytky jsou zde míněny stereoizomerní formy, t.j. formy D nebo L následujících sloučenin

alanin

glycin

prolin

cystein

histidin

glutamin

kyselina asparagová	isoleucin	arginin
kyselina glutamová	lysin	serin
fenylalanin	leucin	threonin
tryptofan	methionin	valin
tyrosin	asparagin	
kyselina 2-aminoadipová	kyselina 2-aminoisomáselná	
kyselina 3-aminoadipová	kyselina 3-aminomáselná	
beta-alanin	kyselina 2-aminopimelová	
kyselina 2-aminomáselná	kyselina 2,4-diaminomáselná	
kyselina 4-aminomáselná	desmosin	
kyselina piperidinová	kyselina 2,2-diaminopimelová	
kyselina 6-aminokapronová	kyselina 2,3-diaminopropionová	
kyselina 2-aminoheptanová	N-ethylglycin	
2-(2-thienyl)glycin	3-(2-thienyl)alanin	
penicilamin	N-methylglycin	
N-ethylasparagin	N-methylisoleucin	
hydroxylysin	6-N-methyllysin	
allo-hydroxylysin	N-methylvalin	
3-hydroxyprolin	norvalin	
4-hydroxyprolin	norleucin	
isodesmosin	ornithin	
allo-isoleucin	kyselina 11-aminoundekanová.	

Pod pojmem ochranné skupiny aminokyselin se zde rozumí vhodné skupiny, pomocí kterých jsou chráněny funkční skupiny bočních řetězců aminokyselinových zbytků (viz například T.W.Greene, P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2.vyd., John Wiley and Sons, New York, 1991).

Hlavně se používají tyto ochranné skupiny aminokyselin: terc.butyloxykarbonylová skupina (BOC), 9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina (Fmoc), benzyloxykarbonylová skupina (Z), 2-(3,5-dimethoxyfenyl)prop-2-yloxykarbonylová skupina (Ddz),

methylová skupina,
terc.butylová skupina,
tritylová skupina a
S-terc.butylová skupina.

Pro lékařské použití jsou obzvláště vhodné farmaceuticky přijatelné soli vzhledem k tomu, že mají ve srovnání s výchozími sloučeninami, popřípadě bázemi vyšší rozpustnost ve vodě. Tyto soli musí mít farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Vhodnými farmaceuticky přijatelnými adičními solemi sloučenin podle vynálezu s kyselinami jsou soli anorganických kyselin, jakými jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina metafosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfonová a kyselina sírová, jakož i soli organických kyselin, jakými jsou například kyselina octová, kyselina benzensulfonová, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina ethansulfonová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina glykolová, kyselina isothionová, kyselina mléčná, kyselina laktobionová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina methansulfonová, kyselina jantarová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná a kyselina trifluorooctová. Pro lékařské účely se obzvláště výhodně používá sůl kyseliny chlorovodíkové. Vhodnými farmaceuticky přijatelnými bázeckými solemi jsou amonné soli, soli alkalických kovů (například sodné soli a draselné soli) a soli kovů alkalických zemin (hořečnaté soli a vápenaté soli).

Soli s farmaceuticky nepřijatelným aniontem patří rovněž do rozsahu vynálezu jako potřebné meziprodukty pro přípravu nebo čištění farmaceuticky přijatelných solí nebo/a pro použití při neterapeutických aplikacích, například při aplikacích in-vitro.

Zde použitý výraz "fyziologicky funkční derivát" označuje každý fyziologicky přijatelný derivát sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, například ester, který je schopen při podání savci, například člověku, vytvořit (přímo nebo nepřímo) sloučeninu obecného vzorce I nebo její aktivní metabolit.

K fyziologicky funkčním derivátům se počítají také prekursor sloučenin podle vynálezu. Takové prekursor mohou být metabolizovány in-vivo na sloučeniny podle vynálezu. Tyto prekursor mohou být samotné farmakologicky účinné nebo jsou farmakologicky neúčinné.

Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v rozličných polymorfních formách, například jako amorfni a krystalické polymorfní formy. Všechny takové polymorfní formy sloučenin podle vynálezu spadají do rámce vynálezu a jako takové představují další předmět vynálezu.

Dále použité odkazy na "sloučeninu nebo sloučeniny obecného vzorce I" se vztahují jak na výše popsané sloučeniny obecného vzorce I, tak i na jejich soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty.

Požadované množství sloučeniny obecného vzorce I, které je nezbytné k dosažení žádoucího biologického účinku, je závislé na celé řadě faktorů, například na použité specické sloučenině obecného vzorce I, na zamýšleném použití, na způsobu podání a na klinickém stavu pacienta. Obecně leží denní dávka v rozmezí od 0,1 mg do 100 mg (typicky v rozmezí od 0,1 mg do 50 mg) na den a kilogram tělesné hmotnosti pacienta, například v rozmezí od 0,1 do 10 mg/kg/den. Tablety nebo kapsle mohou například obsahovat od 0,01 do 100 mg, typicky od 0,02 do 50 mg účinné látky. V případě farmaceuticky přijatelných solí vztahují se výše uvedené hmotnostní údaje na hmotnost aminopropanolového

iontu odvozeného od dané soli.

Za účelem profylaxe nebo léčení výše uvedených stavů mohou být sloučeniny obecného vzorce I použity samotné, avšak výhodně jsou formulovány společně s farmaceuticky přijatelným nosičem do formy farmaceutické kombinace. Použitý nosič musí být samozřejmě přijatelný v tom smyslu, že je kompatibilní s ostatními složkami kompozice a není škodlivý pro zdraví pacienta. Tento nosič může být pevná látka nebo kapalina anebo obojí a je výhodně formulován s účinnou sloučeninou do jednotkové dávkové formy, jakou je například tableta, která může obsahovat 0,05 až 95 % hmotn. účinné sloučeniny. Ve farmaceutické kompozici mohou být přítomné také další farmaceuticky aktivní látky, včetně dalších sloučenin obecného vzorce I.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou být připraveny metodami známými ve farmaceutickém průmyslu, které v podstatě spočívají v tom, že se účinné sloučeniny smísí s farmaceuticky přijatelnými nosičovými látkami nebo/a pomocnými látkami.

Farmaceutickými kompozicemi podle vynálezu jsou takové kompozice, které jsou vhodné pro orální nebo perorální (například sublingvální) podání, i když ten nejvhodnější způsob podání bude v každém jednotlivém případě záviset na druhu a závažnosti stavu, který má být léčen, a na typu použité sloučeniny obecného vzorce I. Do rozsahu vynálezu patří také dražeované formulace a dražeované formulace s prolongovaným uvolňováním účinné látky. Výhodné jsou formulace, které jsou odolné vůči účinku kyselin a žaludečních šťáv. Vhodné materiály pro povlaky odolné proti účinku žaludečních šťáv zahrnují acetát-ftalát celulózy, polyvinylacetát-ftalát, hydroxypropylmethylcelulosoftalát a aniontové polymery kyseliny methakrylové a methylesteru kyseliny methakrylové.

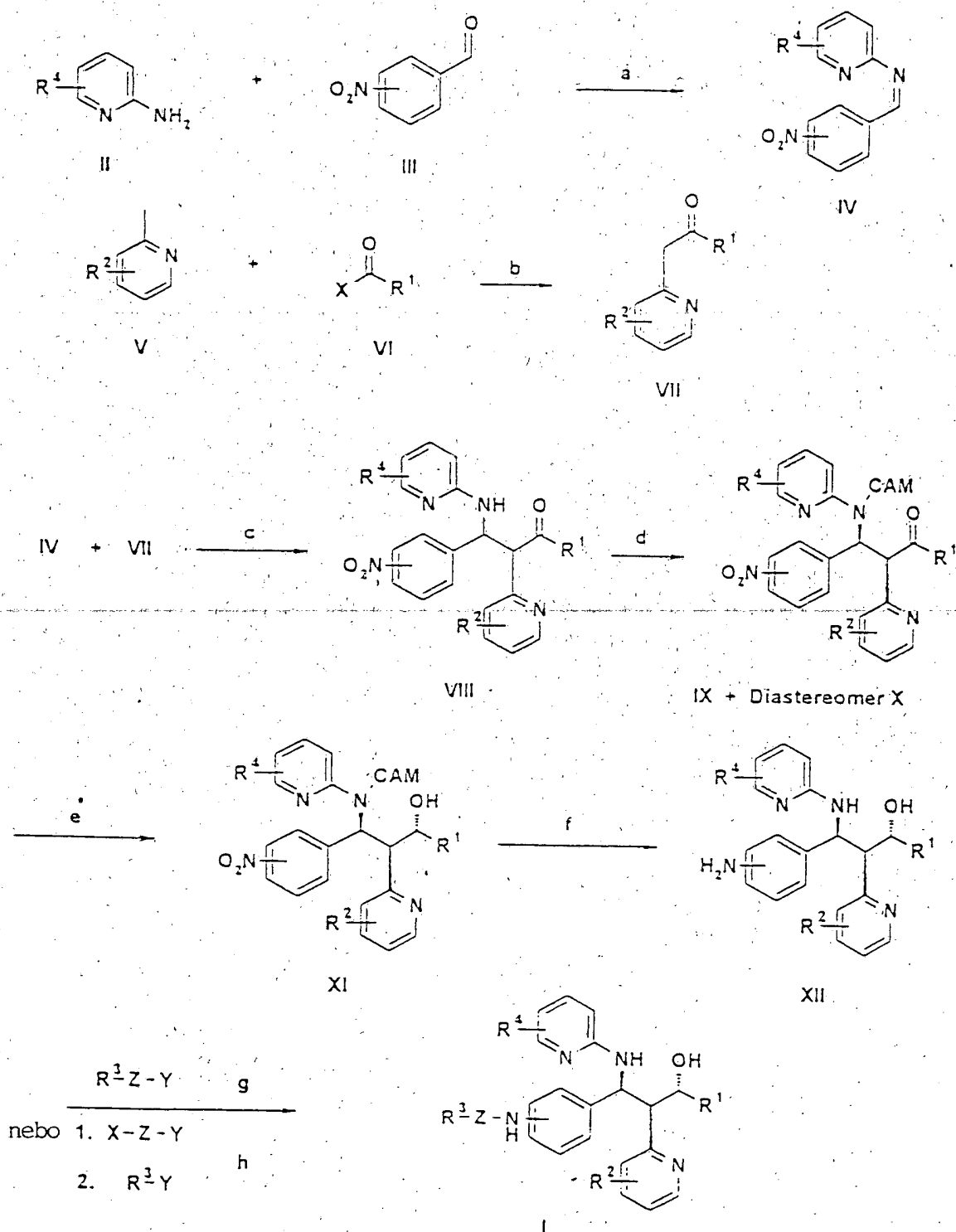
Vhodné farmaceutické sloučeniny pro orální podání mohou být v separátních jednotkách, jakými jsou například, kapsle, oplatkové kapsle, cucavé tablety nebo tablety, které obsahují vždy určité množství sloučeniny obecného vzorce I, nebo mohou být ve formě prášku, granulátu, roztoku nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině anebo ve formě emulze typu olej-ve-vodě nebo typu voda-v-oleji. Tyto kompozice mohou být, jak již bylo uvedeno, připraveny každou vhodnou farmaceutickou metodou, která obsahuje stupeň, ve kterém se účinná látka a nosič (který může být tvořen jednou nebo více dodatečnými složkami) uvedou do vzájemného styku. Obecně se uvedené kompozice připraví rovnoměrným a homogenním smíšením účinné látky s kapalným nebo/a jemně zrněným pevným nosičem, načež se získaný produkt případně formuje. Takto může být například tableta připravena tak, že se prášek nebo granulát sloučeniny obecného vzorce I slisuje nebo formuje případně společně s jednou nebo více dodatečnými složkami. Lisované tablety mohou být připraveny tabletováním ve vhodném tabletovacím stroji sloučeniny obecného vzorce I v tekoucí formě, jakou je například prášek nebo granulát, po případném smíšení s pojivem, maziven, inertním ředidlem nebo/a jedním nebo několika povrchově aktivními činidly nebo dispergačními činidly. Formované tablety mohou být připraveny formováním ve vhodném stroji práškové sloučeniny obecného vzorce I zvlhčené inertním kapalnými ředidlem.

Farmaceutické kompozice, které jsou vhodné pro perorální (sublingvální) podání, zahrnují cucavé tablety, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I společně s chutíovou látkou, kterou je obvykle sacharóza a arabská guma nebo tragant, a pastilky, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I v inertním základu, jakým je například želatina a glycerin nebo sacharóza a arabská guma.

Předmětem vynálezu jsou dále jak směsi izomerů obecného

vzorce I, tak i čisté diastereomery obecného vzorce I.

Vynález se dále týká způsobu přípravy propanolaminových derivátů obecného vzorce I. Příprava těchto sloučenin se provádí podle následujícího reakčního schématu:



Jak je zřejmé z uvedeného reakčního schematu, spočívá podstata způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I v tom, že R^4 -substituované iminy, ve kterých R^4 má význam uvedený pro obecný vzorec I, se připraví s aminů typu II a aldehydů typu III. Za tím účelem se například amin II a aldehyd III uvedou v reakci (a) jako takové nebo případně ve vhodném rozpouštědle, jakým je ethanol, toluen nebo kyselina octová, v nepřítomnosti nebo přítomnosti kyseliny, jakou je například kyselina p-toluensulfonová, a při teplotě 20 až 150 °C.

Keto-sloučeniny vzorce VII substituované zbytky R^1 a R^2 , které mají významy uvedené pro obecný vzorec I, se připraví způsoby popsány v literatuře nebo způsoby, které představují modifikace uvedených způsobů. Za tím účelem se například pikolinový derivát V metaluje vhodnou bází, jakou je například n-butyllithium, načež se uvede v reakci (b) v tetrahydrofuranu nebo v jiném vhodném rozpouštědle s odpovídajícím derivátem karboxylové kyseliny VI, jakým je například alkylamid karboxylové kyseliny nebo ester karboxylové kyseliny (zbytek X), při teplotě mezi -80 a 20 °C.

Sloučeniny typu VIII se získají tak, že se uvedou v reakci iminy typu IV a ketony typu VII, substituované zbytky R^1 , R^2 a R^4 , které mají významy uvedené pro obecný vzorec I. Tato reakce (c) může být například provedena smíšením obou sloučenin bez rozpouštědla a následným zahřátím nebo ve vhodném rozpouštědle, jakým je methylenchlorid, ethanol, toluen, diglym nebo tetradekan, při teplotě 20 až 150 °C.

Racemické sloučeniny typu VIII se rozdělí (d) pomocí chirální kyseliny (například pomocí kyseliny kamfanové, kyseliny penta-acetylglukonové, kyseliny kafr-10-sulfonové, kyseliny O-methylmandlové nebo kyseliny mléčné, na čisté

diastereomery typu IX a X krystalizací nebo chromatografií.

Keto-sloučeniny typu IX nebo X se redukuje (e) ve vhodném rozpouštědle, jakým je například methanol, tetrahydrofuran nebo směs tetrahydrofuranu a vody, pomocí borohydridu sodného (NaBH_4) nebo jiného vhodného redukčního činidla při teplotě -30 až 40°C na hydroxy-sloučeniny typu XI, přičemž tyto sloučeniny mohou být substituované zbytky R^1 , R^2 a R^4 , které mají významy uvedené pro obecný vzorec I.

Chirální kyselina se odštěpí (f) ve vhodném rozpouštědle, jakým je například methanol, ethanol, tetrahydrofuran nebo směs tetrahydrofuranu a vody, za bázických nebo kyselých podmínek, například v přítomnosti KOH , NaOH nebo HCl . Potom se nitro-skupina redukuje na aminovou skupinu za použití způsobů popsaných v literatuře a získají se sloučeniny typu XII se zbytky R^1 , R^2 a R^4 .

Amino-sloučeniny typu XII se uvedou v reakci (g) s alkyl- nebo acylzbytky $\text{R}^3\text{-Z-Y}$, ve kterých Y znamená odlučitelnou skupinu, za použití způsobů popsaných v literatuře, čímž se získají sloučeniny obecného vzorce I. Když se jako alkyl- nebo acylzbytek použije zbytek X-Z-Y , ve kterém X znamená ochrannou skupinu, získají se meziproductové sloučeniny, které mohou být uvedeny v reakci (h) s dalšími alkyl- a acylzbytky $\text{R}^3\text{-Y}$ za vzniku sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich fyziologicky funkční deriváty představují ideální léčiva pro léčení poruch metabolismu lipidů, zejména pro léčení hyperlipidemie. Sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž vhodné pro ovlivnění hladiny cholesterolu v krevním séru, jakož i pro prevenci a léčení arteriosklerotických stavů. Tyto sloučeniny mohou být také

případně podávány v kombinaci se statiny, jakými jsou například simvastatin, fluvastatin, pravastatin, cerivastatin, lovastatin nebo atorvastatin.

Následující testy dokládají farmakologickou účinnost sloučenin podle vynálezu.

Studium biologických účinků sloučenin podle vynálezu bylo provedeno na základě stanovení inhibice absorpce [^3H]-taurocholátu v membránových měchýřcích řásněné vystýlky kyčelníku králíků. Tento inhibiční test byl proveden následujícím způsobem.

1. Příprava membránových měchýřků řásněné vystýlky kyčelníku králíků

Příprava membránových měchýřků řásněné vystýlky ze střevních buněk tenkého střeva byla provedena tak zvanou Mg^{2+} -srážecí metodou. Králičí samečkové (Neuseeland, tělesná hmotnost 2 až 2,5 kg) byli usmrceni intravenózní injekcí 0,5 ml produktu T61, což je vodný roztok 2,5 mg tetrakain-HCl, 100 mg embutramidu a 25 mg mebezoniumjodidu. Zvířatům bylo vyjmuto tenké střevo, které bylo potom propláchnuto ledově chladným fyziologickým roztokem. K přípravě membránových měchýřků řásněné vystýlky bylo použito koncových sedm desetin tenkého střeva (měřeno v orál-rektálním směru, t.j. koncový kyčelník, který obsahuje aktivní na Na^+ závislý transportní systém kyseliny žlučové). Střevo se potom v umělohmotných sáčkách zmrazí v kapalném dusíku při teplotě -80°C . Za účelem přípravy membránových měchýřků byla zmrazená střeva rozmrazena na vodní lázni s teplotou 30°C . Sliznice střeva byla seškrábána a suspendována v 60 ml ledově chladného Tris/HCl-puftru (pH 7,1): 300 nM mannitu, 5mM EGTA, 10 mg/l

fenylmethyl-sulfonylchloridu, 1 mg/l trypsinového inhibitoru z fazolových bobů (32 U/mg), 0,5 mg/l trypsinového inhibitoru z hovězích plic (193 U/mg), 5 mg/l bacitracinu. Po zředění 300 ml ledově chladné destilované vody se směs homogenizuje za použití mixéru Ultraturrax (18-Stab, IKA Werk Staufen, Spolková republika Německo) po dobu 3 minut při 75% výkonu mixéru a za chlazení ledem. Po přidání 3 ml 1M roztoku chloridu hořečnatého (koncová koncentrace 10 mM) se směs ponechá stát přesně po dobu 1 minuty při teplotě 0 °C. Po přidání iontů Mg^{+} agregují a srážejí se buněčné membrány s výjimkou mebrán řásněné vystylky. Po 15 minutovém odstředění při 3000 x g (5000 otáček za minutu, SS-34-rotor) byl sediment odstraněn a supernatant, který obsahuje membrány řásněné vystylky, byl odstřeďován po dobu 30 minut při 48000 x g (20000 otáček za minutu, SS-34-rotor). Supernatant byl odveden a sediment byl opětovně suspendován v 60 ml 12 mM Tris/HCl-pufu (pH 7,1): 60 mM mannitu, 5mM EGTA za použití Potter-Elvehjemova homogenizátoru (Braun, Melsungen, 900 otáček za minutu). Po přidání 0,1 1M roztoku chloridu hořečnatého a 15 minutové inkubační době při teplotě 0 °C byla získaná směs opětovně odstřeďována po dobu 15 minut při 3000 x g. Supernatant byl potom znovu odstřeďován po dobu 30 minut při 48000 x g (20000 otáček za minutu, SS-34-rotor). Sediment byl potom vyjmut 30 ml 10 mM Tris/Hepes-pufu (pH 7,4):300 mM mannitu a získaná směs byla potom opětovně suspendována až k dosažení homogeního stavu v Potter-Elvehjemově homogenizátoru při 1000 otáčkách za minutu. Po 30 minutách odstřeďování při 48000 x g (20000 otáček za minutu, SS-34-rotor) byl sediment vyjmut v 0,5 až 2 ml Tris-Hepes-pufu (pH 7,4):280 nM mannitu (koncová koncentrace 20 mg/ml) a resuspendován pomocí tuberkulinové injekční stříkačky s kalibrem jehly 27. Měchýřky byly buď bezprostředně po ukončení přípravy použity pro transportní studii nebo byly přechovávány ve 4 mg podílech při teplotě -196 °C v kapalném dusíku.

2. Inhibice Na^+ -závislé absorpce [^3H]-taurocholátu v membránových měchýřcích řásněné vystýlky kyčelníku

Absorpce substrátu do výše popsaných membránových měchýřků řásněné vystýlky byla stanovena pomocí tak zvané membránové filtrační techniky. 10 mikrolitrů suspenze měchýřků (100 mikrogramů proteinu) bylo ve formě kapky odpipetováno na stěnu polystyrenové inkubační trubičky (11 x 70 mm), která obsahuje inkubační médium s odpovídajícími ligandy (90 mikrolitrů). Toto inkubační médium obsahuje 0,75 mikrolitru = 0,75 μCi [$^3\text{H}(\text{G})$]-taurocholátu (specifická aktivita: 2,1 Ci/mMol), 0,5 mikrolitrů 10mM taurocholátu, 8,75 mikrolitru sodík-transportního pufru (10 mM Tris/Hepes (pH 7,4), 100 mM mannitu, 100 mM NaCl) (Na-T-P), popřípadě 8,75 mikrolitru draslík-transportního pufru (10 mM Tris/Hepes (pH 7,4), 100 mM mannitu, 100 mM KCl) (K-T-P) a 80 mikrolitrů příslušného inhibitorového roztoku, který je podle typu experimentu rozpuštěn v Na-T-pufu, popřípadě v K-T-pufu. Inkubační médium bylo zfiltrováno skrze polyvinylidenfluoridový membránový filtr (SYHVLO 4NS, 0,45 mikrometru, 4 mm Ø, Millipore, Eschborn, Spolková republika Německo). Smíšením měchýřků s inkubačním médiem bylo nastartováno měření transportu. Koncentrace taurocholátu v inkubační vsázce činila 50 μM . Po uplynutí požadované inkubační doby (obvykle 1 minuta) byl transport přerušen přidáním 1 ml ledově chladného ukončovacího roztoku (10 mM Tris/Hepes (pH 7,4), 150 mM KCl). Vzniklá směs byla potom ihned odsáta při tlaku 2,5 až 3,5 kPa přes membránový filtr z nitrátu celulózy (ME 25, 0,45 mikrometru, průměr 25 mm, Schleicher und Schuell, Spolková republika Německo). Filtr byl potom promyt 5 ml ledově chladného ukončovacího roztoku.

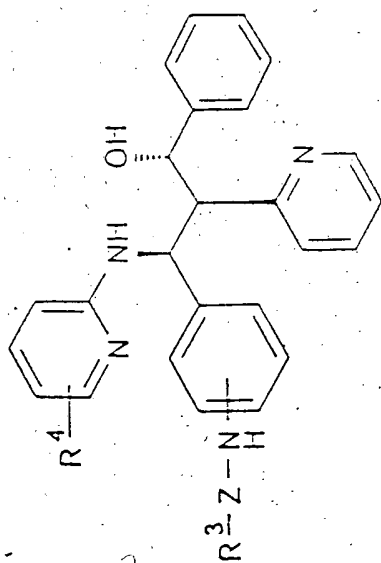
Za účelem měření radioaktivně značeného taurocholátu byl membránový filtr rozpuštěn za použití 4 ml scintilátoru Quickszint 361 (Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt, Deutschland) a radioaktivita roztoku byla změřena

kapalinovým scintilačním měřením v zařízení TriCarb 2500 (Canberra Packard GMBH, Frankfurt, Spolková republika Německo. Naměřené hodnoty byly získané po kalibraci přístroje pomocí standardních vzorků a po korekci případně se vyskytující chemiluminiscence jako rpm (rozklady za minutu). Kontrolní hodnoty byly stanoveny v Na-T-P a v K-T-P. Rozdíl mezi absorpcí v Na-T-P a K-T-P představuje Na^+ -závislý transportní podíl. Jako IC_{50} byla označena ta koncentrace inhibitoru, při které byl inhibován Na^+ -závislý transportní podíl o 50 %, vztaženo na kontrolní stanovení.

Farmakologická data zahrnují testovou sérii, v rámci které byla zkoumána interakce sloučenin podle vynálezu s intestinálním transportním systémem kyseliny žlučové v koncové části tenkého střeva. Výsledky jsou uvedeny v dále zařazené tabulce 1.

Tabulka 1 ukazuje naměřené hodnoty (biolog.test) inhibice absorpce $[^3\text{H}]$ -taurocholátu v membránových měchýřcích řasněné vystýlky kyčelníku u králíků. Uvedeny jsou kvocienty z hodnot $\text{IC}_{50\text{Na}}$ referenční látky, kterou je taurochenodesoxycholát (TCDC), a z příslušné testované látky.

Tabulka 1



Příklad	R^3	Z	R^4	$R^3-Z-NH-$	Sumární vzorec (mol.hmotnost)	MS	Biolg Test
1	Kyselina glukonová	-	H	Ortho	$C_{31}H_{34}N_4O_7$ (574,63)	575,3 $M+H^+$	1,09
2	Kyselina glukonová	$-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$	H	Ortho	$C_{34}H_{44}N_5O_7$ (631,73)	632,4 $M+H^+$	0,24
3	Kyselina glukonová	$-(L)-Pro-$	H	Ortho	$C_{36}H_{44}N_5O_8$ (671,75)	672,4 $M+H^+$	0,15

Příklad	R ³	Z	R ⁴	R ³ -Z-NH-	Sumární vzorec (mol. hmotnost)	MS	Biolog. Test
4	Kyselina glukonová	-(L)-Phe-(L)-Pro-	H	Ortho	C ₄₅ H ₅₀ N ₆ O ₉ (818,92)	819,5 M+H ⁺	1,69
5	Kyselina glukonová	-NH-CH ₂ -(trans-1,4-cyklohexyl)-CO-	H	Ortho	C ₃₉ H ₄₇ N ₅ O ₈ (713,83)	714,4 M+H ⁺	1,56
6	Kyselina glukonová	-NH-(trans-1,4-cyklohexyl)-CO-	H	Ortho	C ₃₈ H ₄₅ N ₅ O ₈ (699,80)	700,4 M+H ⁺	1,19
7	Kyselin oenta-O-acetyl-glukonová	-	H	Ortho	C ₄₁ H ₄₄ N ₄ O ₁₂ (784,81)	785,4 M+H ⁺	0,44
8	Kyselina penta-O-acetyl-glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Ortho	C ₅₂ H ₆₅ N ₅ O ₁₃ (968,11)	968,6 M+H ⁺	0,83
9	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Ortho	C ₄₂ H ₅₅ N ₅ O ₈ (757,92)	758,5 M+H ⁺	1,78
10	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₁ -CO-	H	Ortho	C ₄₃ H ₅₇ N ₅ O ₈ (771,95)	772,5 M+H ⁺	1,53
11	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₇ -CO-	H	Ortho	C ₃₉ H ₄₉ N ₅ O ₈ (715,84)	716,4 M+H ⁺	1,59
12	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₆ -CO-	H	Ortho	C ₃₈ H ₄₇ N ₅ O ₈ (701,82)	702,4 M+H ⁺	0,29
13	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₅ -CO-	H	Ortho	C ₃₇ H ₄₅ N ₅ O ₈ (687,79)	688,4 M+H ⁺	0,28

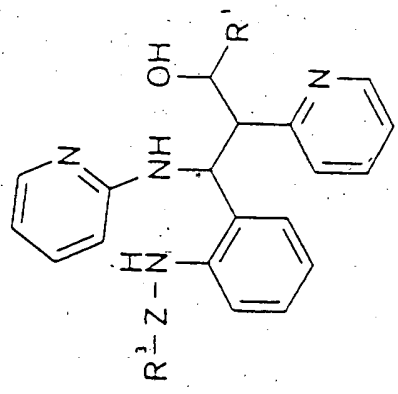
Příklad	R ³	Z	R ⁴	R ³ -Z-NH-	Sumární vzorec (mol. hmotnost)	MS	Biolog. Test
14	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₄ -CO-	H	Ortho	C ₃₆ H ₄₃ N ₅ O ₈ (673,76)	674,4 M+H ⁺	0,23
15	Glukamin	-CO-(CH ₂) ₂ -CO-	H	Ortho	C ₃₅ H ₄₁ N ₅ O ₈ (659,74)	660,4 M+H ⁺	0,19
16	Glukamin	-CO-(CH ₂) ₈ -CO-	H	Ortho	C ₄₁ H ₅₃ N ₅ O ₈ (743,90)	744,5 M+H ⁺	0,86
17	Glukamin	-CO-(CH ₂) ₉ -CO-	H	Ortho	C ₄₂ H ₅₅ N ₅ O ₈ (757,92)	758,5 M+H ⁺	
18	Glukamin	-CO-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Ortho	C ₄₃ H ₅₇ N ₅ O ₈ (771,95)	772,5 M+H ⁺	1,21
19	Glukamin	-CO-(CH ₂) ₁₂ -CO-	H	Ortho	C ₄₅ H ₆₁ N ₅ O ₈ (800,00)	800,6 M+H ⁺	2,73
20	Glukamin	-CO-(CH ₂) ₁₄ -CO-	H	Ortho	C ₄₇ H ₆₅ N ₅ O ₈ (828,06)	828,7 M+H ⁺	0,32
21	Glukosamin	-CO-(CH ₂) ₂ -CO-	H	Ortho	C ₃₅ H ₄₉ N ₅ O ₈ (657,72)	658,4 M+H ⁺	0,26
22	Glukamin	-(CH ₂) ₁₁ -CO-	H	Ortho	C ₄₃ H ₅₉ N ₅ O ₇ (757,97)	758,5 M+H ⁺	
23	Glukamin	-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Ortho	C ₄₂ H ₅₇ N ₅ O ₇ (743,94)	744,5 M+H ⁺	
24	Glycerinamin	-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Ortho	C ₃₉ H ₅₁ N ₅ O ₄ (653,86)	654,4 M+H ⁺	

Příklad	R ³	Z	R ⁴	R ³ -Z-NH-	Sumární vzorec (mol. hmotnost)	MS	Biolog. Test
25	HO-SO ₂ -	-	H	Ortho	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄ S (476,55)	477,3 M+H ⁺	
26	HO-SO ₂ -	-NH-(CH ₂) ₁₁ -CO-	H	Ortho	C ₃₇ H ₄₇ N ₅ O ₅ S (673,87)	674,4 M+H ⁺	1,72
27	HO-SO ₂ -	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Ortho	C ₃₆ H ₄₅ N ₅ O ₅ S (659,85)	660,4 M+H ⁺	
28	HO-SO ₂ -	-(L)-Phe-(L)-Pro-	H	Ortho	C ₃₉ H ₄₀ N ₆ O ₆ S (720,85)	721,5 M+H ⁺	1,56
29	Kyselina glukonová	-O-CH ₂ -CO-	H	Ortho	C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₉ (630,65)	631,3 M+H ⁺	
30	Kyselina glukonová	-O-CH ₂ (CH ₂) ₂ -CO-	H	Ortho	C ₃₅ H ₃₈ N ₄ O ₉ (658,70)	659,3 M+H ⁺	0,42
31	Kyselina glukonová	-O-(CH ₂) ₁₁ -CO-	H	Ortho	C ₄₃ H ₅₄ N ₄ O ₉ (770,92)	771,5 M+H ⁺	
32	Methylester kyseliny glukuronové	-O-(CH ₂) ₁₁ -CO-	H	Ortho	C ₄₄ H ₅₆ N ₄ O ₉ (784,94)	785,5 M+H ⁺	
33	Glukóza	-O-CH ₂ -CO-	H	Ortho	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₈ (616,67)	617,3 M+H ⁺	0,09
34	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	5-F	Ortho	C ₄₂ H ₅₄ FN ₅ O ₈ (775,91)	776,5 M+H ⁺	
35	Kyselina penta-O-acetyl- glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	5-F	Ortho	C ₅₂ H ₆₄ FN ₅ O ₁₃ (986,10)	986,7 M+H ⁺	

Příklad	R ³	Z	R ⁴	R ³ -Z-NH-	Sumární vzorec (mol.hmotnost)	MS	Biolog. Test
36.	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Meta	C ₄₂ H ₅₅ N ₅ O ₈ (757,92)	758,5 M+H ⁺	
37	Kyselina glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Para	C ₄₂ H ₅₅ N ₅ O ₈ (757,92)	758,5 M+H ⁺	
38	Kyselina penta-O-acetyl-glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Meta	C ₅₂ H ₆₅ N ₅ O ₁₃ (968,11)	968,6 M+H ⁺	
39	Kyselina penta-O-acetyl-glukonová	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Para	C ₅₂ H ₆₅ N ₅ O ₁₃ (968,11)	968,6 M+H ⁺	
40	D-glycero-D-guloheptóza	-	H	Ortho	C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O ₇ (604,66)	604,3 M+H ⁺	
41	D-glycero-D-guloheptóza	-NH-(CH ₂) ₁₀ -CO-	H	Ortho	C ₄₃ H ₅₇ N ₅ O ₉ (787,95)	788,5 M+H ⁺	
42.	(HO) ₂ -PO-O-	-CH ₂ -CO-	H	Ortho	C ₂₇ H ₂₇ N ₄ O ₆ P (534,51)	535,3 M+H ⁺	

200303

Tabulka 2



Př.	R ¹	R ³	Z	Iso- mer	Sumární vzorec (mol. hmotnost)	MS	Biog Test
43	3,5-Dimethyl-isoxazoly-4-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	I	C ₄₁ H ₅₆ N ₆ O ₉ (776,9)	777,4 M+H ⁺	0,45
44	3,5-Dimethyl-isoxazoly-4-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	IA ¹	C ₄₁ H ₅₆ N ₆ O ₉ (776,9)	777,4 M+H ⁺	0,49
45	3,5-Dimethyl-isoxazoly-4-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	IB ¹	C ₄₁ H ₅₆ N ₆ O ₉ (776,9)	777,4 M+H ⁺	—
46	3,5-Dimethyl-isoxazoly-4-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	II	C ₄₁ H ₅₆ N ₆ O ₉ (776,9)	777,4 M+H ⁺	—
47	3,5-Dimethyl-isoxazoly-4-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	III	C ₄₁ H ₅₆ N ₆ O ₉ (776,9)	777,4 M+H ⁺	—
48	3,5-Dimethyl-isoxazoly-4-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	IV	C ₄₁ H ₅₆ N ₆ O ₉ (776,9)	777,4 M+H ⁺	—
49	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	I	C ₄₁ H ₅₆ N ₆ O ₈ S (793,0)	793,4 M+H ⁺	0,24

50	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	II	C ₄₁ H ₅₈ N ₆ O ₈ S (793,0)	793,4 M+H ⁺	
51	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	III	C ₄₁ H ₅₈ N ₆ O ₈ S (793,0)	793,4 M+H ⁺	
52	2,5-Dimethyl-oxazol-4-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	I	C ₄₁ H ₅₆ N ₆ O ₉ (776,9)	777,4 M+H ⁺	0,31
53	5-Pentyl-isoxazol-3-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	I ²	C ₄₄ H ₆₂ N ₆ O ₉ (819,0)	819,6 M+H ⁺	
54	5-Pentyl-isoxazol-3-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	II ²	C ₄₄ H ₆₂ N ₆ O ₉ (819,0)	819,6 M+H ⁺	
55	3,5-Dimethyl-isoxazolyl-4-yl	Kyselina penta-O-acetyl-glukonová	-	I	C ₄₀ H ₄₅ N ₅ O ₁₃ (803,8)	804,1 M+H ⁺	0,24
56	3,5-Dimethyl-isoxazolyl-4-yl	Kyselina penta-O-acetyl-glukonová	-	II	C ₄₀ H ₄₅ N ₅ O ₁₃ (803,8)	804,1 M+H ⁺	
57	3,5-Dimethyl-isoxazolyl-4-yl	Kyselina glukonová	-	II	C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₈ (593,6)	594,4 M+H ⁺	
58	3,5-Dimethyl-isoxazolyl-4-yl	Kyselina glukonová	-	I	C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₈ (593,6)	594,4 M+H ⁺	
59	5-Methyl-isoxazol-3-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	I ³	C ₄₀ H ₅₄ N ₆ O ₉ (762,9)	763,4 M+H ⁺	
60	2,5-Dimethyl-oxazol-4-yl	Kyselina glukonová	-	I ³	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₈ (592,6)	594,2 M+H ⁺	
61	5-Methyl-isoxazol-3-yl	Kyselina glukonová	-	I	C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₈ (579,6)	580,2 M+H ⁺	
62	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	Kyselina penta-O-acetyl-glukonová	-	I	C ₄₀ H ₄₅ N ₅ O ₁₂ S (819,9)	820,1 M+H ⁺	
63	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	Kyselina penta-O-acetyl-glukonová	-	II	C ₄₀ H ₄₅ N ₅ O ₁₂ S (819,9)	820,1 M+H ⁺	
64	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	Kyselina glukonová	-	I	C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₇ S (609,7)	610,2 M+H ⁺	
65	2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl	Kyselina glukonová	-	II	C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₇ S (609,7)	610,2 M+H ⁺	

66	3-(3-Chlorphenyl)-5-methyl- isoxazol-4-yl	Kyselina glukonová	-	- ³	$C_{35}H_{36}ClN_5O_8$ (690,2)	690,2 M+H ⁺	
67	3-(3-Chlorphenyl)-5-methyl- isoxazol-4-yl	Kyselina glukonová	NH-(CH ₂) ₁₀ -CO	- ³	$C_{46}H_{57}ClN_6O_9$ (873,4)	873,3 M+H ⁺	
68	4-Methyl-2-(pyrid-4-yl)- thiazol-5-yl	Kyselina penta-O-acetyl- glukonová	-	- ³	$C_{44}H_{46}N_6O_{12}S$ (882,9)	883,2 M+H ⁺	

- 1 Enantiomery
- 2 Diastereomerní pár I popřípadě II
- 3 Diastereomerní směs

Test na tvorbu žlučového kamínku

1)

Testovaná sloučenina	Dávka (mg/kg/den)	Aplikace
Sloučenina z příkladu 9 z tabulky 1 (=A1)	100	0,1 % v krmení

2) Cíl testu

V rámci tohoto testu je studována tvorba cholesterol-žlučového kamínku u myši se sklonem k tvorbě žlučových kamínků.

3) Metodika

3.1. Pokusná zvířata a způsob krmení

Jakožto pokusná zvířata byli pro tento test použiti myši samečkové typu C57L (Jackson Laboratoires) s počáteční průměrnou tělesnou hmotností 25 až 30 g. Pokusná zvířata byla nahodile rozdělena do 4 skupin ($n = 10$, skupina 2 a 3 $n = 15$). Myši samečkové byli od začátku testu krmeni za použití standardního Nager-krmiva (Altromin) (skupina 1) nebo lithogenní diety (Altromin; skupiny 2 až 4), přičemž tato dieta má následující složení:

15 % másla, 1 % cholesterolu, 50 % cukru, 20 % kaseinu, 0,5 % kyseliny cholové, 5 % minerálního mixu, 2,5 % vitaminového mixu, 2 % kukuřičného oleje a doplněno do 100 % kukuřičným škrobem. Pokusná zvířata byla každý týden zvážena, přičemž spotřeba krmiva byla kontinuálně měřena z rozdílu hmotností krmiva dodaného a krmiva odebraného a ze zjištěné hodnoty rozdílu byla vypočtena dávka účinné sloučeniny.

3.2. Finální zkoumání

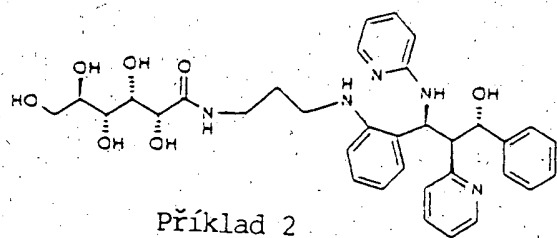
Po 11, popřípadě 13 týdnech byla odpovídající pokusná zvířata každé skupiny usmrcena, načež jim byly vypreparovány žlučníky. Žlučové kamínky nacházející se ve vypreparovaných žlučnicích byly zdokumentovány. Žlučnickové kamínky byly zváženy za účelem stanovení jejich hmotnosti a současně byly analyzovány žlučnickové kamínky a žluč za účelem stanovení jejich složení.

4) Výsledky

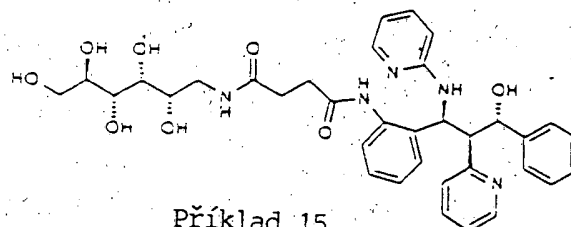
Skupina/ krmivo	Dávka (mg/kg/d)	Doba testu (týdny)	Četnost žlučových kamínků (n/n)
1/Normální krmivo	-	13	0/10
2/Lithogenní dieta	-	11	5/15
3/Lithogenní dieta	-	13	5/15
4/Lithogenní dieta + sloučenina z pří- kladu 9	100	13	0/10

Z výše uvedených výsledků je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu výrazně inhibují tvorbu žlučových kamínků. Tyto sloučeniny se takto hodí jak pro profylaxi, tak i pro terapii pacientů trpících tvorbou žlučových kamínků.

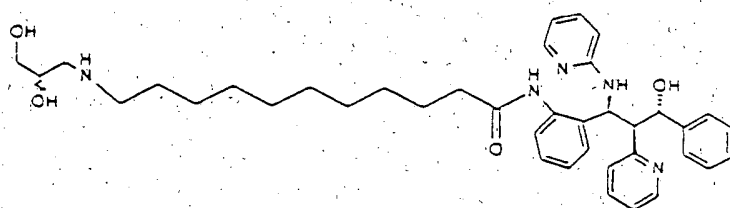
Dále budou uvedeny vzorce některých sloučenin z tabulky 1:



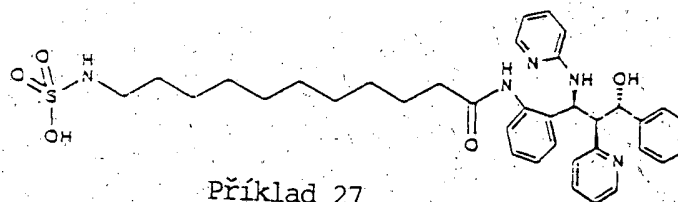
Příklad 2



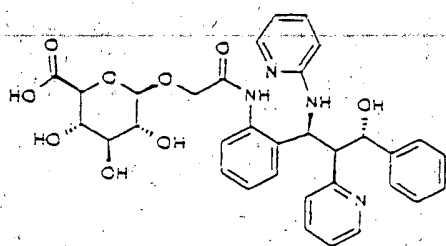
Příklad 15



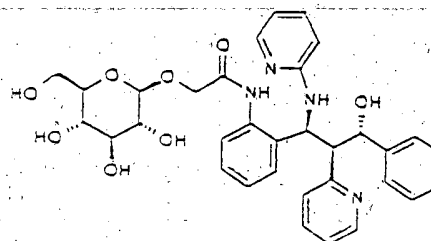
Příklad 24



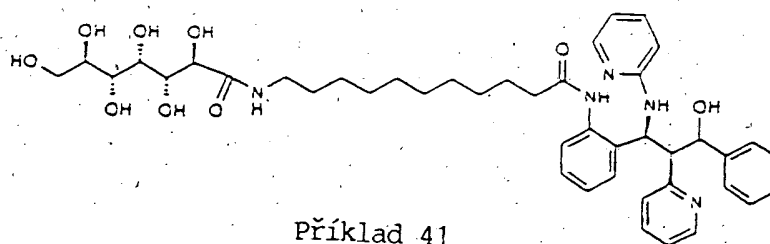
Příklad 27



Příklad 29



Příklad 23



Příklad 41

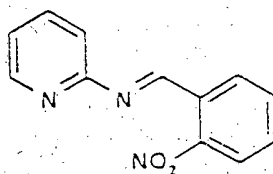
V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení přičemž, tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují vlastní rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

Příklad A1

(=příklad 9 z tabulky 1)

1a)

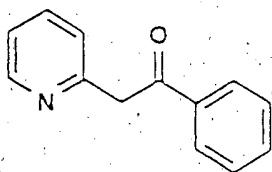


K roztoku 25 g (266 mmolů) 2-aminopyridinu a 40 g (265 mmolů) 2-nitrobenzaldehydu ve 300 ml toluenu se přidá 0,7 g kyseliny p-toluensulfonové a takto získaná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Po ochlazení se odtáhne za vakua polovina rozpouštědla a reakční směs se ponechá stát přes noc. Vyloučená sraženina se odsaje, promyje chladným toluenem a vysuší za vakua. Po následné rekrytalizaci ze směsi n-heptanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 se získá 48,8 g (81 %) iminu.

$C_{12}H_9N_3O_2$ (227,2),

hmotové spektrum (FAB) 228,2 $M+H^+$.

1b)



K roztoku 50 g (0,54 molu) 2-pikolinu v 770 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -55°C po kapkách přidá 250 ml n-butyllithia (15 % v hexanu) a získaná směs se míchá po dobu 10 minut. Potom se reakční směs zahřeje na teplotu 0°C a po dalších 30 minutách se ochladí na teplotu -55°C . Potom se k reakční směsi po kapkách pozvolna přidá 77 g (0,52 molu) N,N-dimethylbenamidu v 570 ml tetrahydrofuranu. Po tomto přidání se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá po dobu jedné hodiny. Po přidání 500 ml vody a 35 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se organická fáze oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Po vysušení nad síranem hořečnatým se směs odpaří za vakua a zbytek po odpaření se destiluje za hlubokého vakua.

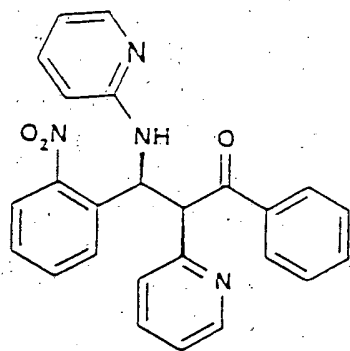
Teplota varu: 136°C (0,03 kPa,

výtěžek: 47,5 g (47 %) ketonu,

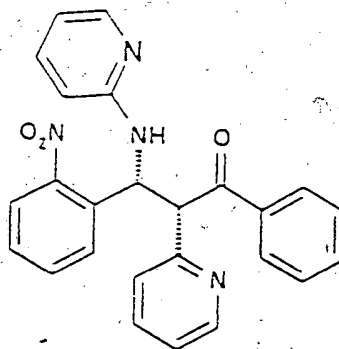
$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ (197,2),

hmotové spektrum (FAB) 198,1 $\text{M}+\text{H}^{+}$.

1c)



1d)



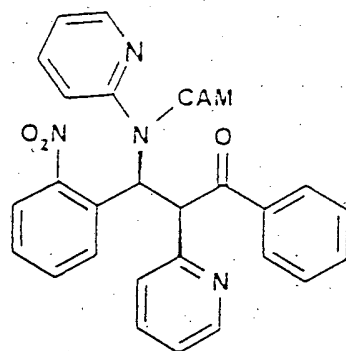
200 mg (0,89 molu) iminu z příkladu 1a) a 171 g (0,88 molu) ketonu z příkladu 1b) se rozpustí v dichlormethanu za zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po rozpuštění eduktů se směs ponechá vychladnout na teplotu místnosti. Reakční roztok se potom zředí 600 ml ethylacetátu a 300 ml n-heptanu. Tento roztok se potom zfiltruje přes 500 ml silikagelu pro mřížkovou chromatografii uloženého v koloně se skleněnou fritou (1 l) a filtrát se promyje 500 ml směsí n-heptanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:2. Filtrát se zahustí, přičemž se získá 370 g surového produktu. Surový produkt je tvořen směsí všech 4 možných stereoisomerů. Dva požadované cis-produkty 1c/d se získají krystalizací z ethanolu. Za tím účelem se surový produkt rozpustí v 600 ml ethanolu a získaný roztok se ponechá po dobu dvou dnů stát při teplotě místnosti, čímž se získá 190 g produktu 1c/d. Z matečného louhu může být po pěti dnech izolováno dalších 106 g produktu 1c/d. Uvedené stereoizomery se vyskytují v roztoku v rovnováze. Enantiomerní pár 1c/1d je špatně rozpustný v ethanolu a krystalizuje z něho, zatímco trans-enantiomerní pár je v ethanolu rozpustný.

Výtěžek: 296 g (79 %) produktu 1c/1d ve formě nažloutlých krystalů.

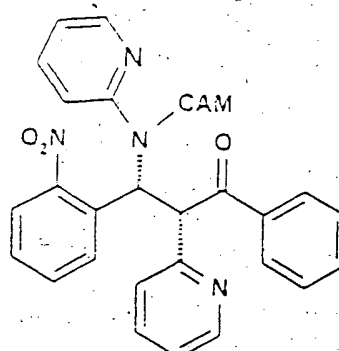
$C_{25}H_{20}N_4O_3$ (424,2),

hmotové spektrum (FAB) 425,1 $M+H^+$.

1e)



1f)



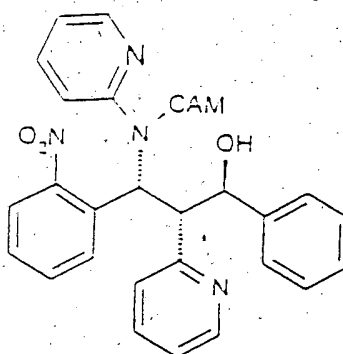
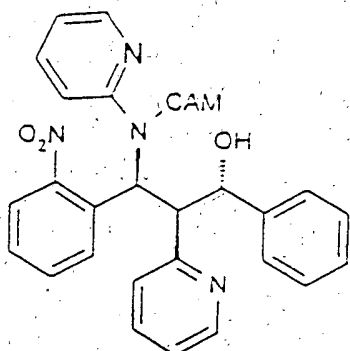
33 g (153 mmolů) chloridu kyseliny (-)-kamfanové (CAMCI, Fluka) se rozpustí v 500 ml methylenchloridu a získaný roztok se ochladí na teplotu 10 °C. K tomuto roztoku se potom přidá 50 ml triethylaminu. Potom se pozvolna přidá 52,3 g (123 mmolů) krystalického ketonu z příkladu 1c/d, přičemž se dbá toho, aby reakční teplota nepřestoupila 20 °C. Ukončení reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě (asi 30 minut). Reakční roztok se potom zředí 500 ml ethylacetátu a promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Organická fáze se zahustí až do okamžiku, kdy započne krystalizace produktu 1f. Tento produkt se potom odfiltruje, přičemž se získá 32,5 g (44 %) produktu 1f ve formě bílého pevného produktu. Matečný louh se zředí 500 ml směsí n-heptanu a ethylacetátu v objemovém poměru 4:1 a znovu zahustí až do okamžiku, kdy znovu započne krystalizace produktu 1e. Získá se 32 g (44 %) produktu 1e ve formě bezbarvých krystalů.

$C_{35}H_{32}N_4O_6$ (604,7),

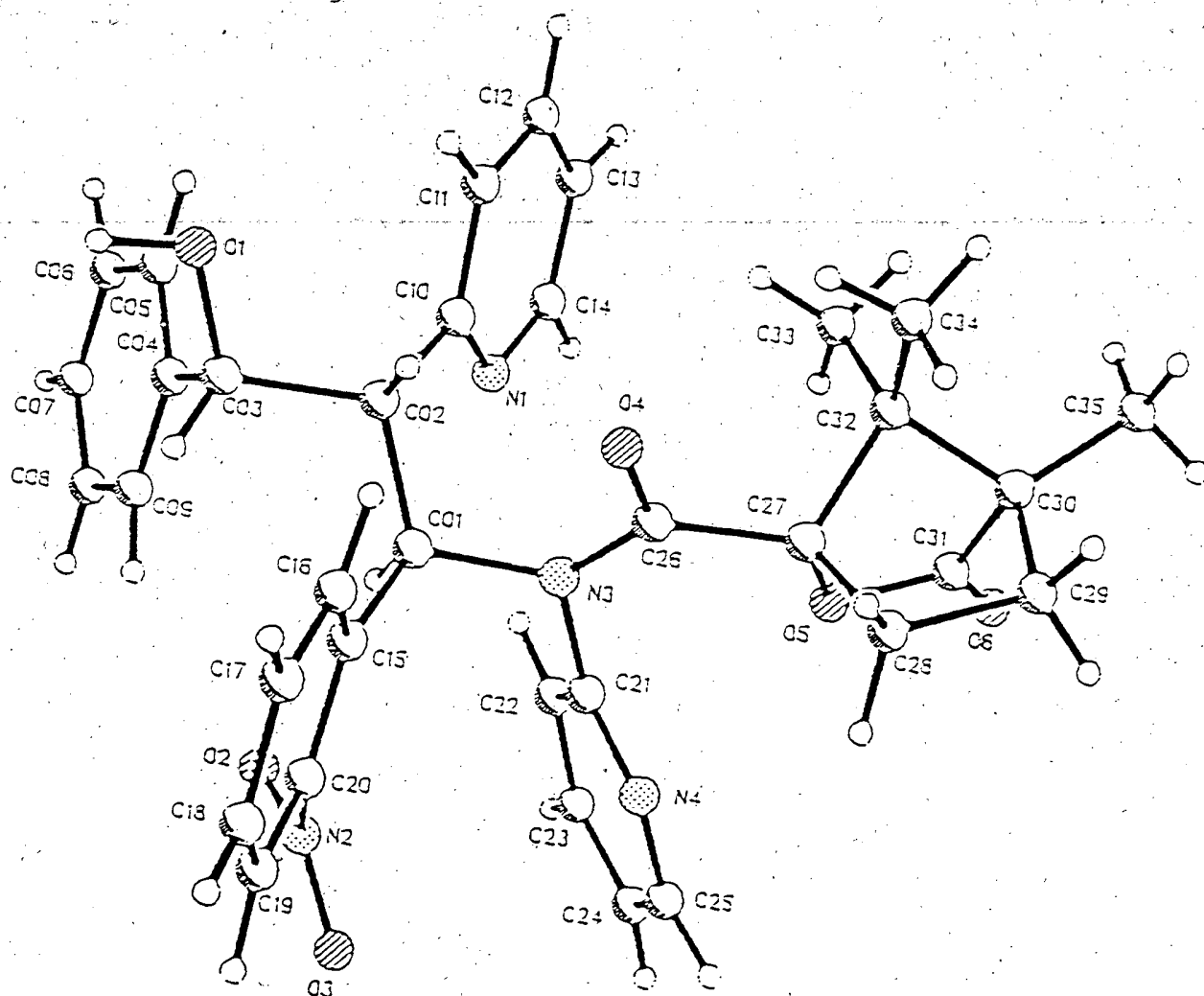
hmotové spektrum (FAB) 605,3 $M+H^+$.

1g)

1h)



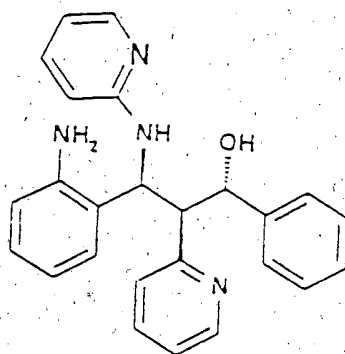
8,5 g (14,1 mmolu) keto-sloučeniny z příkladu 1e se rozpustí ve 150 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v objemovém poměru 10:1, načež se k získanému roztoku přidají 2,0 g (53 mmolů) borohydridu sodného a získaná směs se míchá po dobu 10 hodin při teplotě místnosti. pH reakční směsi se nastaví na hodnotu 1 2N kyselinou chlorovodíkovou a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 50 °C. Po ochlazení se pH směsi nastaví 2N NaOH do alkalické oblasti, načež se směs 2 x extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a potom zahustí až do okamžiku, kdy započne krystalizace produktu 1g. Výtěžek: 3,6 g bílých krystalů. Matečný louh se znovu zahustí a může být izolována druhá frakce produktu 1g). Celkový výtěžek činí 6,05 g (71 %) produktu 1g. Analogickým způsobem může být zreagován produkt 1f, přičemž se získá produkt 1h ve formě bezbarvých krystalů. Stereochemie produktu 1h byla potvrzena rentgenovou strukturní analýzou poskytující pro produkt 1h následující strukturu:



$C_{35}H_{34}N_4O_6$ (606,7),

hmotové spektrum (FAB) 607,3 $M+H^+$.

1j)



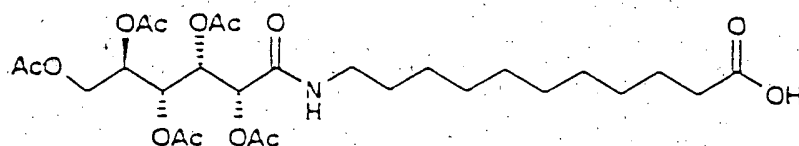
50 g KOH se rozpustí v 500 ml ethanolu. K tomuto roztoku se přidá při teplotě místnosti 57 g (94 mmolu) derivátu kyseliny kamfanové lg rozpuštěného v 500 ml methylenchloridu. Po dvou hodinách se roztok zpracuje vodou, přičemž se získá 44,3 g surového produktu. Tento produkt se rozpustí v 750 ml methylenchloridu a k získanému roztoku se přidá 7,5 g palladia na aktivním uhlí (10%). Po 10 hodinách hydrogenace ustane spotřeba vodíku (spotřebováno asi 6,5 l). Reakční roztok se zfiltruje přes silikagel a promyje 400 ml methanolu. Po odpaření rozpouštědla v rotační odparce se získá 40 g surového produktu. Tento surový produkt může být rekrytalizován ze směsi ethylacetátu a heptanu, přičemž se získá 25,2 g produktu li ve formě bezbarvých krystalů (68 % ve dvou stupních). Kromě toho se z matečného louhu získá 10 g amorfnní frakce produktu li, který má 80 až 90% čistotu.

$C_{25}H_{24}N_4O$ (396,49),

hmotnostní spektrum (FAB) 397,2 $M+H^+$,

optická notáčivost $[\alpha]_D^{20} = +59^\circ$ ($C=1$, v methylenchloridu).

1j)



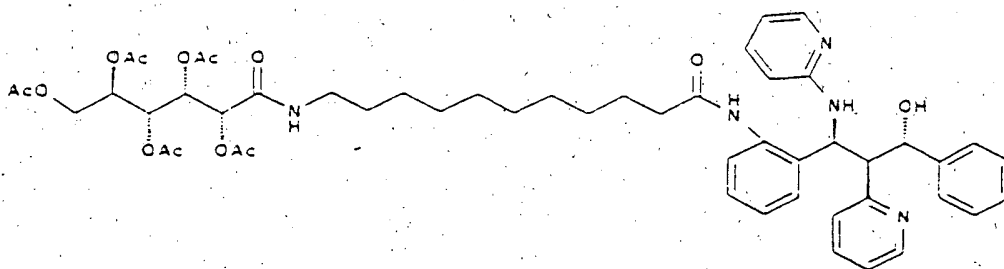
8,0 g (18,8 mmolu) chloridu kyseliny penta-O-acetyl-D-glukonové (Org.Synth., sv.5,887) se přidá k suspenzi 8,0 g (40 mmolů) kyseliny 11-aminoundekanové (Fluka) ve 150 ml bezvodého dimethylformamidu. Tato suspenze se intenzivně míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Potom se ke směsi přidá 500 ml ethylacetátu a 200 ml vody. Vodná fáze se ještě jednou extrahuje ethylacetátem. Sloučené organické fáze se třikrát promyje roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí. Výtěžek: 9,5 g (86 %) produktu 1j ve formě bezbarvého oleje.

Chromatografie na tenké vrstvě, chromatografická soustava: směs methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného amoniaku v objemovém poměru 30:10:3, $R_f = 0,8$.

$C_{27}H_{43}NO_{13}$ (589,6),

hmotové spektrum (FAB) $M+H^+$.

1k)



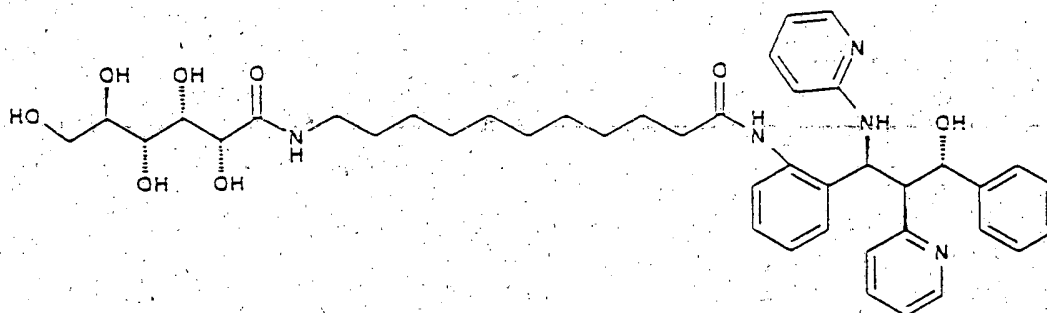
27 g (45,8 mmolu) produktu 1j a 16 g (40,3 mmolu) produktu 1j se rozpustí ve 300 ml dimethylformamidu. K získanému roztoku se přidá 20 g (61 mmolů) produktu TOTU

(Fluka), 7 g (50 mmolů) oximu (ethylester kyseliny hydroxyiminokyanooctové, Fluka) a 17 ml (150 mmolů) produktu NEM (4-ethylmorfolin). Po jedné hodině při okolní teplotě se směs zředí 1000 ml ethylacetátu a třikrát promyje vodou. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Zbytek po zahuštění se přečistí mžikovou chromatografií za použití chromatografické soustavy tvořené směsí ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 1:1, přičemž se získá 37,1 g (95 %) produktu 1k ve formě amorfního pevného produktu.

$C_{52}H_{65}N_5O_{13}$ (968,1),

hmotové spektrum (FAB) 968,7 $M+H^+$.

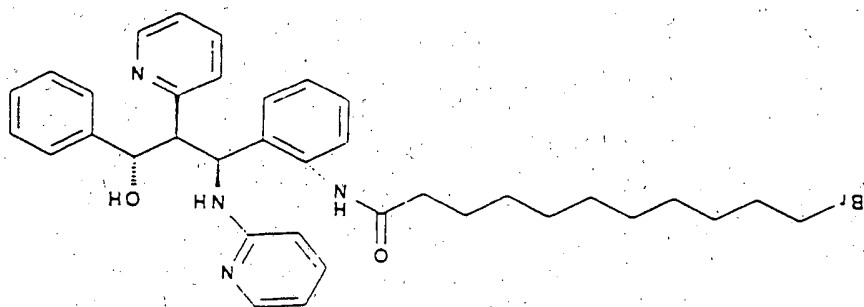
A1 (= příklad 9 z tabulky 1)



37,1 g (38,3 mmolu) produktu 1k se rozpustí ve 300 ml methanolu. Po přidání 3 ml 1M methanolickeho roztoku methoxidu sodného se směs ponechá stát po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs neutralizuje methanolem nasyceným chlorovodíkem a zahustí. Zbytek po zahuštění se přečistí mžikovou chromatografií za použití chromatografické soustavy tvořené směsí methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného amoniaku v objemovém poměru 30:5:1, přičemž se získá 24,5 g (84 %) produktu A1 (=příklad 9 z tabulky 1) ve formě amorfního pevného produktu.

$C_{42}H_{55}N_5O_8$ (757,9),
hmotové spektrum (FAB) 758,4 $M+H^+$.

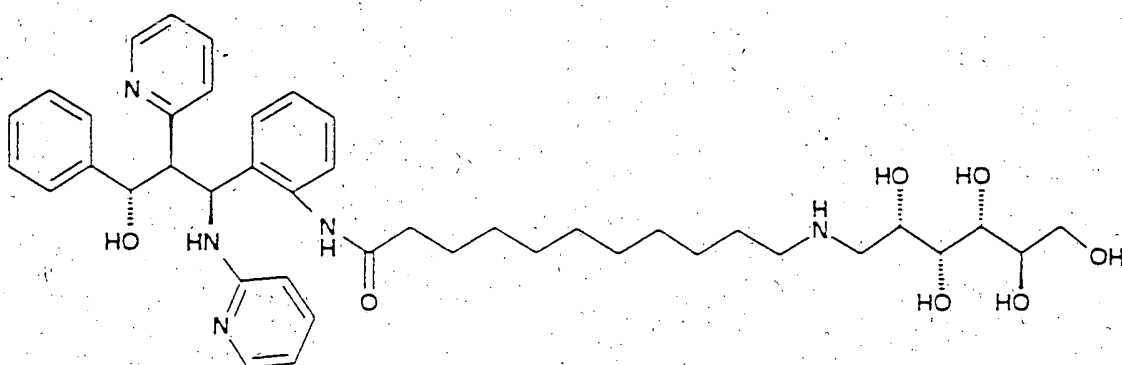
Příklad A2 (=příklad 23 z tabulky 1)
2a)



10,0 g (25,0 mmolů) produktu 1i a 13,5 g (50,0 mmolů) kyseliny 11-bromundekanové (Fluka) se rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu. Potom se postupně při teplotě 0 °C přidá 15 g (45,7 mmolů) produktu TOTU (Fluka) a 17 ml (150 mmolů) produktu NEM (4-ethylmorfolin). Po jedné hodině při teplotě 0 °C se reakční směs zředí 500 ml ethylacetátu a třikrát promyje vodou. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Zbytek po hahuštění se přečistí mžikovou chromatografií za použití chromatografické soustavy tvořené směsí ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1, přičemž se získá 9,9 g (62 %) produktu 2a ve formě amorfního pevného produktu.

$C_{36}H_{43}BrN_4O_2$ (643,7),
hmotové spektrum (FAB) 643,3 $M+H^+$.

A2 (=příklad 23 z tabulky 1)



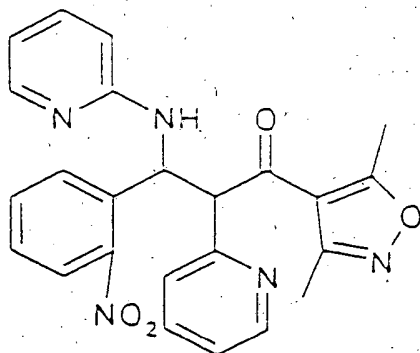
9,87 g (15,3 mmolu) produktu 2a se rozpustí ve 200 ml dimethylformamidu. Po přidání 14 g (77 mmolů) glukaminu (Fluka) se směs zahřívá po dobu dvou hodin na teplotu 80 °C. Směs se potom zředí 500 ml ethylacetátu a třikrát promyje vodou. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Zbytek po zahuštění se přečistí mžikovou chromatografií za použití chromatografické soustavy tvořené směsí methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného amoniaku v objemovém poměru 30:5:1, přičemž se získá 7,3 g (65 %) produktu A2 ve formě amorfního pevného produktu.

$C_{42}H_{57}N_5O_7$ (743,9),

hmotové spektrum (FAB) 744,4 $M+H^+$.

Příklad A3

3a)

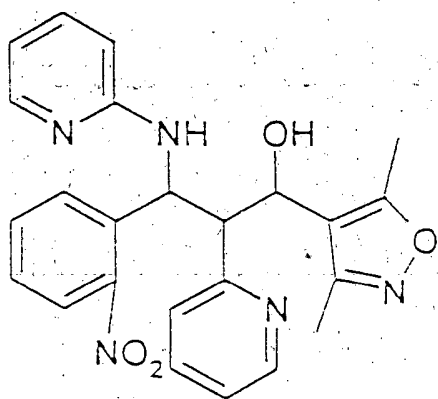


92 g (0,43 molu) 1-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-pyridin-2-yl-ethanonu (přípraven jako v příkladu 1b, avšak za použití ethylesteru kyseliny 3,5-dimethylisoxazolylní karboxylové namísto N,N-dimethylbenzamidu) se rozpustí ve 1200 ml horkého ethanolu. K získanému roztoku se při teplotě místnosti přidá 96,7 g iminu z příkladu 1a a reakční směs se míchá po dobu tří dnů při teplotě místnosti. Po několika hodinách se začne vylučovat nažloutlá sraženina. Za účelem izolace reakčního produktu se vyloučený pevný podíl odfiltruje. Získá se 118,9 g (63 %) nažloutlých krystalů majících teplotu tání 139 až 140 °C.

$C_{24}H_{21}N_5O_4$ (443,5),

hmotové spektrum (FAB) 444,4 ($M+H^+$).

3b) (silně nepolární diastereomer)

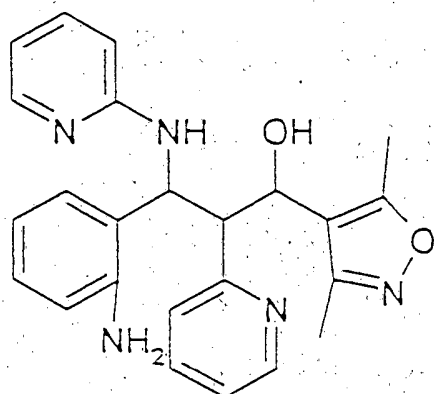


117 g (0,264 molu) ketonu z příkladu 3a se redukuje postupem popsaným v příkladu 1g/h za použití borohydridu sodného. Získaný surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1 jako mobilní chromatografické fáze. Získá se 76 g (65 %) silně nepolárního diastereomeru majícího teplotu tání 95 °C. Kromě toho mohou být izolovány ještě malá množství dalších tří možných diastereomerů.

$C_{24}H_{23}N_5O_4$ (445,5),

hmotové spektrum (FAB) ($M+H^+$).

3c) (silně nepolární diastereomer)

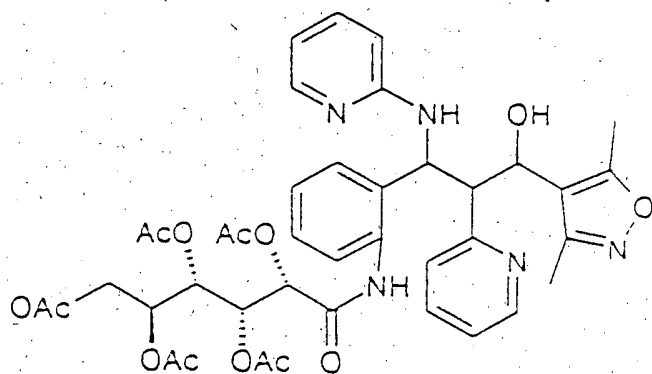


44,5 g (0,1 molu) aminopropanolu z příkladu 3b se rozpustí ve 1500 ml ethanolu, načež se k získanému roztoku přidá při teplotě 20 °C 570 ml 15% vodného roztoku chloridu titanitého. Po ukončeném přidavku se reakční směs míchá po dobu 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Za účelem zpracování se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek po zahuštění se extrahuje směsí dichlormethanu a vody a potom neutralizuje přidáním hydrogenuhličitanu sodného, načež se nerozpustný hydroxid titanitý odfiltruje. Po vysušení organické fáze a zahuštění za sníženého tlaku se zbytek po zahuštění zfiltruje přes krátký sloupec silikagelu za použití mobilní fáze tvořené ethylacetátem. Zbytek po odehnání elučního činidla vykrytalizuje při rozmíchání s diethyletherem ve formě bezbarvých krystalů. Získá se 33,2 g (80 %) bezbarvých krystalů majících teplotu tání 115 °C.

$C_{24}H_{25}N_5O_2$ (415,5),

hmotové spektrum (FAB) 416,4 ($M+H^+$).

3d) (=příklad 55 z tabulky 2)



6,2 g (0,015 molu) amino-sloučeniny z příkladu 3c (silně nepolární diastereomer, který je zase ve formě enantiomerního páru) se rozpustí ve 100 ml absolutního dimethylformamidu a k získanému roztoku se za míchání přidá 6,1 g (0,015 molu) kyseliny pentaacetyl-D-glukonové (Org.Synth., sv.5,887), 5,9 g produktu TOTU (Fluka), 2,1 g Ethylhydroxyiminokynoacetátu a 5,9 ml N-ethylmorfolinu. Reakční směs se potom míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Za účelem zpracování se rozpouštědlo odežene za sníženého tlaku a získaný surový produkt se extrahuje prostřednictvím směsi vody a dichlormethanu za použití nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Po vysušení organické fáze nad síranem sodným a odehnání extrakčního činidla v rotační odparce se zbytek po odpaření chromatografuje na silikagelu za použití chromatografické mobilní fáze tvořené směsí ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 3:1. Získají se oba možné diastereomery ve formě bezbarvých krystalů:

nepolární diastereomer: 3,9 g (31 %), teplota tání 140 °C,

$C_{40}H_{45}N_5O_{13}$ (803,8),

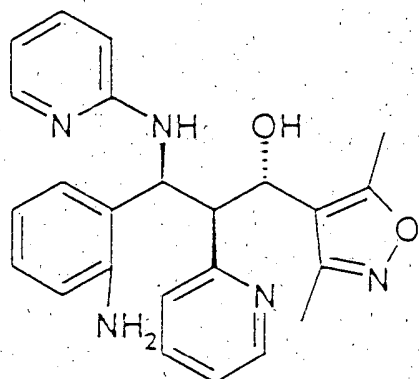
hmotové spektrum (FAB) 804,1 ($M+H^+$);

polární diastereomer: 4,4 g (35 %), teplota tání 204 °C,

$C_{40}H_{45}N_5O_{13}$ (803,8),

hmotové spektrum (FAB) 804,1 ($M+H^+$).

3e) (+ Enantiomer)

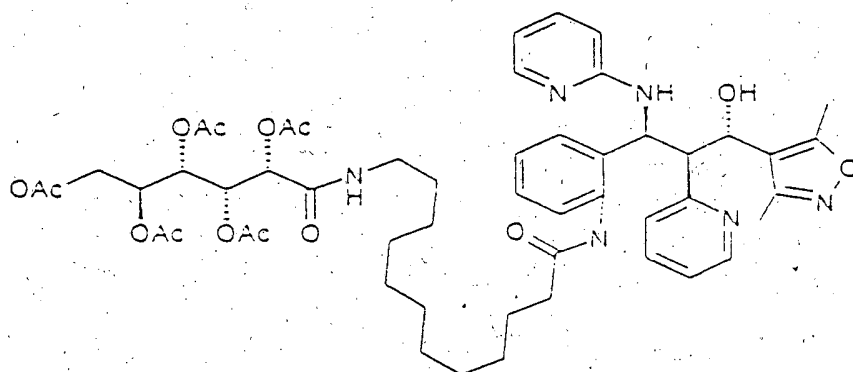


3,5 g (4,4 mmolu) nepolárního diastereomeru syntetizovaného v příkladu 3d) se zreaguje podle příkladu A1 (reakční doba 1 hodina, reakční produkt je uveden v tabulce 2 jako příklad 58). Po zahuštění získaný surový produkt se rozpustí v 80 ml 0,5M methanolickeho roztoku chlorovodíku a získaný roztok se míchá po dobu šesti hodin při teplotě místnosti. Roztok se potom zahustí za sníženého tlaku a extrahuje směsí methylenchloridu a vody. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Získá se 1,8 g (98 %) bezbarvých krystalů; získaná sloučenina se nachází v enantiomerně čisté formě (Sloupec CSP-Chiralpak AD, 250x4,6, mobilní fáze tvořená směsí n-hexanu a ethanolu v objemovém poměru 10:1, čistota 99,7 %, (+)-enantiomer), což může být prokázáno ze srovnání s enantiomerem, který rezultuje z analogické reakce polárního diastereomeru (příklad 3d).

$C_{24}H_{25}N_5O_2$ (415,5),

hmotové spektrum (FAB) 416,2 ($M+H^+$).

3f)

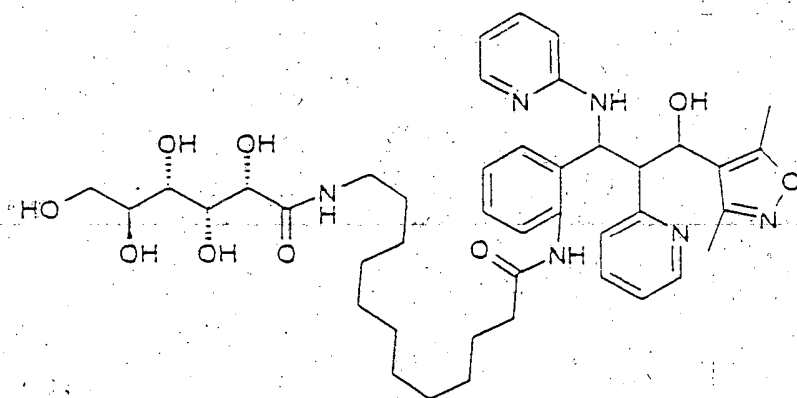


1,8 g (4,3 mmolu) enantiomerně čisté sloučeniny z příkladu 3e) se zreaguje analogicky jako v příkladu 1k). Získá se 3,7 g (86 %) světležlutého oleje.

$C_{51}H_{66}N_6O_{14}$ (987,1),

hmotové spektrum (FAB) 987,5 ($M+H^+$).

3g (=příklad 44 z tabulky 2)



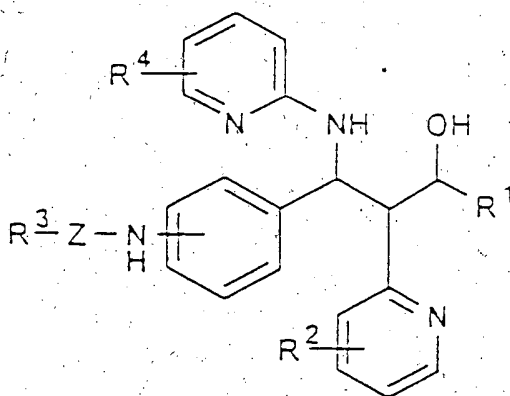
3,7 g (3,8 mmolu) acetyl-sloučeniny z příkladu 3f) se deacetyluje podle příkladu A1 (reakční doba 2 hodiny) a zpracuje stejným způsobem. Po chromatografii na silikagelu za použití chromatografické soustavy tvořené směsí methylenchloridu, methanolu a 33% amoniaku v objemovém poměru 30:10:3 se získá 1,78 g (60 %) bezbarvých krystalů majících teplotu tání 60 °C.

$C_{41}H_{56}N_6O_9$ (776,9),

hmotové spektrum (FAB) 777,4 ($M+H^+$).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

I

R^1 fenyl, heteroaryl, nesubstituovaný nebo případně substituovaný jedním až třemi vzájemně nezávislými zbytky, přičemž uvedená aromatická skupina nebo uvedená heteroaromatická skupina může být jednou až třikrát substituována substituenty zvolenými z množiny zahrnující fluor, chlor, brom, jod, OH , CF_3 , $-NO_2$, CN , (C_1-C_8) -alkoxy, (C_1-C_8) -alkyl, NH_2 , $-NH-R^9$, $-N(R^9)R^{10}$, CHO , $-COOH$, $-COOR^{11}$, $-(C=O)-R^{12}$, (C_1-C_6) -alkyl- OH , (C_1-C_6) -alkyl- $(-OH)$ -fenyl, (C_1-C_6) -alkyl- CF_3 , (C_1-C_6) -alkyl- NO_2 , (C_1-C_6) -alkyl- CN , (C_1-C_6) -alkyl- NH_2 , (C_1-C_6) -alkyl- $NH-R^9$, (C_1-C_6) -alkyl- $N(R^9)R^{10}$, (C_1-C_6) -alkyl- CHO , (C_1-C_6) -alkyl- $COOH$, (C_1-C_6) -alkyl- $COOR^{11}$, (C_1-C_6) -alkyl- $(C=O)-R^{12}$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- OH , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- CF_3 , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- NO_2 , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- CN , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- NH_2 , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $NH-R^9$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $N(R^9)R^{10}$, $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- CHO , $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl- $COOH$, $-O-(C_1-C_6)$ -

alkyl-COOR¹¹, -O-(C₁-C₆)-alkyl-(C=O)-R¹², -N-SO₃H, -SO₂-CH₃, -O-(C₁-C₆)-alkyl-O-(C₁-C₆)-alkylfenyl, (C₁-C₆)-alkylthio a pyridyl, přičemž v alkylových zbytcích může být jeden nebo více atomů vodíku nahrazeno fluorem, a fenyl a pyridyl může být zase jednou substituován methylovou skupinou, methoxy-skupinou nebo halogenem,

R² znamená H, OH, CH₂OH, OMe, CHO, NH₂,

R³ znamená cukerný zbytek, dicukerný zbytek, tricukerný zbytek nebo tetracukerný zbytek, přičemž uvedený cukerný zbytek, dicukerný zbytek, tricukerný zbytek nebo tetracukerný zbytek je případně jednou nebo vícekrát substituován ochrannou skupinou cukrů, HO-SO₂-, (HO)₂-PO-,

R⁴ znamená H, methyl, F, OMe,

R⁹ až R¹² znamenají nezávisle na sobě H, C₁-C₈-alkyl,

Z znamená -NH-C₀-C₁₆-alkyl-C=O-, -O-C₀-C₁₆-alkyl-C=O-, -(C=O)_m-C₁-C₁₆-alkyl-(C=O)_n, zbytek aminokyseliny, zbytek diaminokyseliny, přičemž zbytek aminokyseliny nebo zbytek diaminokyseliny je případně jednou nebo vícekrát substituován ochrannou skupinou aminokyseliny, kovalentní vazbu,

n znamená 0 nebo 1,

m znamená 0 nebo 1,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich fyziologicky funkční deriváty.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R¹ znamená fenyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, indolyl, thiazolyl, imidazolyl, kumarinyl, ftaliminyl, chinoyl, piperazinyl, tetrazolyl, triazolyl, oxazolyl,

isoxazolylyl, isthiazolylyl nebo jejich benzoanelované deriváty, přičemž uvedená aromatická skupina a uvedené heteroaromatické skupiny mohou být jednou nebo třikrát substituované substituenty zvolenými z množiny zahrnující fluor, chlor, brom, jod, OH, CF_3 , $-\text{NO}_2$, CN, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_1-C_8) -alkyl, NH_2 , $-\text{NH}-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$, CHO, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^{11}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{12}$, (C_1-C_6) -alkyl-OH, (C_1-C_6) -alkyl(-OH)-fenyl, (C_1-C_6) -alkyl- CF_3 , (C_1-C_6) -alkyl- NO_2 , (C_1-C_6) -alkyl-CN, (C_1-C_6) -alkyl- NH_2 , (C_1-C_6) -alkyl- $\text{NH}-\text{R}^9$, (C_1-C_6) -alkyl- $\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$, (C_1-C_6) -alkyl-CHO, (C_1-C_6) -alkyl- COOH , (C_1-C_6) -alkyl- COOR^{11} , (C_1-C_6) -alkyl- $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl-OH, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- CF_3 , $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- NO_2 , $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl-CN, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- NH_2 , $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- $\text{NH}-\text{R}^9$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- $\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl-CHO, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- COOH , $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- COOR^{11} , $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{N}-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylfenyl, (C_1-C_6) -alkylthio a pyridyl, přičemž v alkylových zbytcích může být jeden nebo více atomů vodíku nahrazeno fluorem, a fenyl a pyridyl může být zase jednou substituován methylovou skupinou, methoxy-skupinou nebo halogenem,

R^2 znamená H, OH, CH_2OH , OMe, CHO, NH_2 ,

R^3 znamená cukerný zbytek, dicukerný zbytek, tricukerný zbytek nebo tetracukerný zbytek, přičemž uvedený cukerný zbytek, dicukerný zbytek, tricukerný zbytek nebo tetracukerný zbytek je případně jednou nebo vícekrát substituován jednou z ochranných skupin cukrů, $\text{HO}-\text{SO}_2-$, $(\text{HO})_2-\text{PO}-$,

R^4 znamená H, methyl, F, OMe,

R^9 až R^{12} znamenají nezávisle na sobě H, C_1-C_8 -alkyl,

Z znamená $-\text{NH}-\text{C}_0-\text{C}_{16}$ -alkyl- $\text{C}=\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_{16}$ -alkyl- $\text{C}=\text{O}-$, $-(\text{C}=\text{O})_m-\text{C}_1-\text{C}_{16}$ -alkyl- $(\text{C}=\text{O})_n$, zbytek aminokyseliny, zbytek diaminokyseliny, přičemž zbytek aminokyseliny

nebo zbytek diaminokyseliny je případně jednou nebo vícekrát substituován ochrannou skupinou aminokyseliny, kovalentní vazbu,

n znamená 0 nebo 1,

m znamená 0 nebo 1,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich fyziologický funkční deriváty.

3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená fenyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, indolyl, thiazolyl, imidazolyl, kumarinyl, ftaliminyl, chinoyl, piperazinyl, tetrazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isthiazolyl, přičemž uvedená aromatická skupina a uvedené heteroaromatické skupiny mohou být jednou nebo dvakrát substituované substituenty z množiny zahrnující fluor, chlor, brom, jod, OH, CF_3 , $-NO_2$, CN, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_1-C_8) -alkyl, C_3-C_6 -cykloalkyl, NH_2 , CHO, $-COOH$, OCF_3 ,

R^2 znamená H, OH, CH_2OH , OMe, CHO, NH_2 ,

R^3 znamená cukerný zbytek, dicukerný zbytek, přičemž tento cukerný zbytek nebo dicukerný zbytek je případně jednou nebo vícekrát substituovaný jednou z ochranných skupin cukrů $HO-SO_2-$, $(HO)_2-PO-$,

R^4 znamená H, methyl, F, OMe,

Z znamená $-NH-C_0-C_{16}$ -alkyl-C=O-, $-O-C_0-C_{16}$ -alkyl-C=O-, $-(C=O)_m-C_1-C_{16}$ -alkyl- $(C=O)_n$, kovalentní vazbu,

n znamená 0 nebo 1,

m znamená 0 nebo 1,

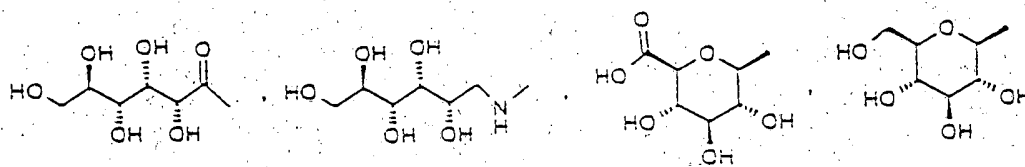
jakož i jejich fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami.

4. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 3 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená fenyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, přičemž uvedená aromatická skupina nebo uvedené heteroaromatické skupiny mohou být jednou až dvakrát substituovány fluorem, chlorem, bromem, (C_1-C_8) -alkylovou skupinou,

R^2 znamená H, OH, CH_2OH , OMe, CHO, NH_2 ,

R^3 znamená



přičemž cukerný zbytek je případně jednou nebo vícekrát substituován jednou z ochranných skupin cukrů, $HO-SO_2-$,

R^4 znamená H, methyl, F, OMe,

Z znamená $-NH-C_6-C_{12}$ -alkyl-C=O-, $-O-C_6-C_{12}$ -alkyl-C=O-,
 $-(C=O)_m-C_6-C_{12}$ -alkyl- $(C=O)_n$,

n znamená 0 nebo 1,

m znamená 0 nebo 1,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné adiční soli s kyselinami.

5. Léčivo obsahující jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4.

6. Léčivo obsahující jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 a jednu nebo více účinných látek snižujících hladinu lipidů.

7. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 pro použití jako léčivo pro profylaxi nebo léčení poruch metabolismu lipidů.

8. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 pro použití jako léčivo pro léčení hyperlipidemie.

9. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 pro použití jako léčivo pro profylaxi nebo léčení arteriosklerotických stavů.

10. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 v kombinaci s alespoň jednou další účinnou látkou snižující hladinu lipidů pro použití jako léčivo pro profylaxi nebo léčení poruch metabolismu lipidů.

11. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 v kombinaci s alespoň jednou další účinnou látkou snižující hladinu lipidů jako léčivo pro léčení hyperlipidemie.

12. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 v kombinaci s alespoň jednou další účinnou látkou snižující hladinu lipidů pro použití jako léčivo pro profylaxi nebo léčení arteriosklerotických stavů.

13. Způsob výroby léčiva obsahujícího jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, v y - z n a č e n ý t í m, že se účinná látka smísí s farmaceuticky vhodným nosičem a získaná směs se převede do formy vhodné pro podání.

14. Použití sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo léčení poruch metabolismu lipidů.

15. Použití sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 pro výrobu léčiva pro léčení hyperlipidemie.

~~zastupuje.~~