

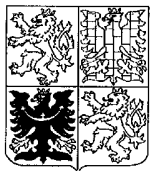
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 122

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9709060**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/01544**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/03842**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 241/12

A 61 K 31/495

A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:

RHONE-POULENC RORER S. A.,
Antony, FR;

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

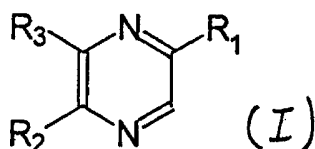
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty polyhydroxyalkylpyrazinu, způsob
jejich přípravy a léčivo, které je obsahuje**

(57) Anotace:

Léčiva obsahující jako aktivní složku alespoň jednu
sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 značí
stereoisomerní formy řetězce II: $-(CHOH)_3-CH_2OH$ a buďto
 R_2 značí atom vodíku a R_3 značí stereoisomerní formy
řetězce III: $-CH_2-(CHOH)_2-CH_2OH$, nebo R_2 značí
stereoisomerní formy řetězců II: $-(CHOH)_3-CH_2OH$ nebo III: $-$
 $CH_2-(CHOH)_2-CH_2OH$ a R_3 značí atom vodíku, nebo některou
z jejich solí; nové stereoisomery sloučenin obecného vzorce I,
jejich solí, a způsob jejich přípravy. Použití pro léčbu a
prevenci diabetu.



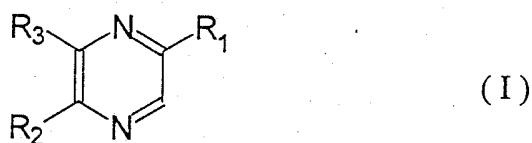
Deriváty polyhydroxyalkylpyrazinu, způsob jejich přípravy a léčivo, které je obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů polyhydroxyalkylpyrazinu, způsobu jejich přípravy a léčiv, které je obsahují.

Podstata vynálezu

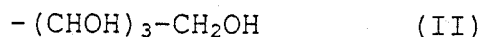
Vynález se týká léčebných prostředků obsahujících jako aktivní složku přinejmenším jednu sloučeninu obecného vzorce I



v jejich stereoisomerních formách nebo jejich solí s anorganickou nebo organickou kyselinou, nových sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí s anorganickou nebo organickou kyselinou, a jejich přípravy.

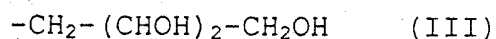
V obecném vzorci I:

R₁ značí stereoisomerní formy řetězce

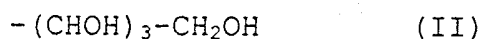


a

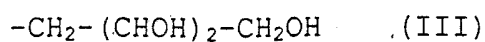
buďto R₂ značí atom vodíku a R₃ značí stereoisomerní formy řetězce



nebo R₂ značí stereoisomerní formy řetězců

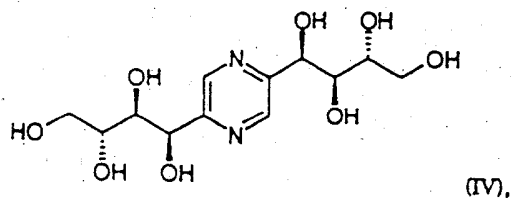


nebo

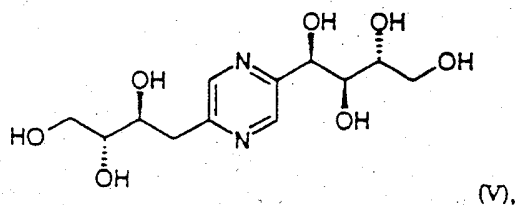


a R_3 značí atom vodíku,

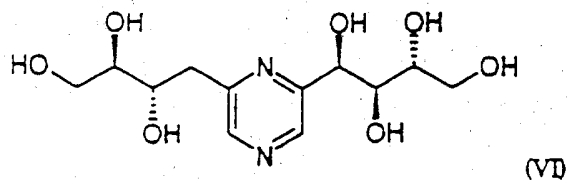
s výjimkou fruktosazinu vzorce IV



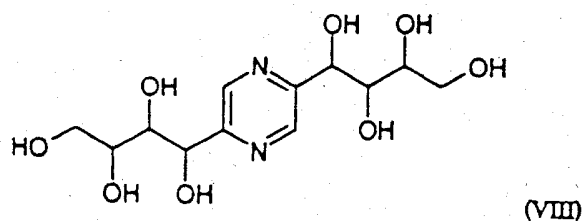
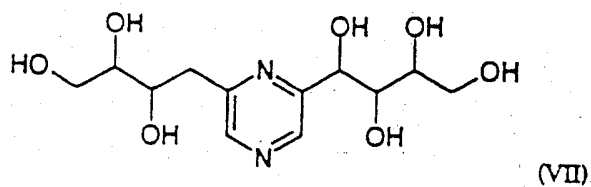
deoxyfruktosazinu vzorce V

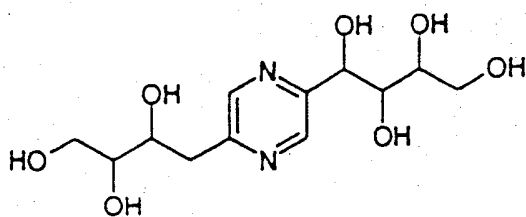


a sloučeniny vzorce VI



Léčebné prostředky podle vynálezu tak obsahují přinejmenším jeden stereoisomer následujících sloučenin:





(IX).

nebo sůl takové sloučeniny s organickou nebo anorganickou kyselinou, s výjimkou fruktosazinu, deoxyfruktosazinu a sloučeniny vzorce VI.

Léčebné prostředky podle předloženého vynálezu jsou s výhodou takové, které jako aktivní složku obsahují alespoň jednu sloučeninu vzorce I, zvolenou z následujících sloučenin:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

nebo sůl takové sloučeniny s anorganickou nebo organickou
kyselinou,

nebo ještě lépe takové, které obsahují jako aktivní složku
alespoň jednu sloučeninu vzorce I, zvolenou z následujících
sloučenin:

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

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

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

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

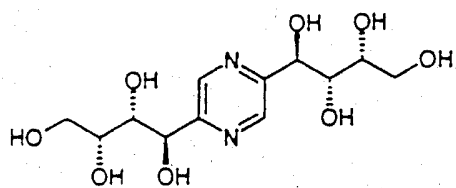
1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2R,3R,4-tetraol,

nebo sůl takové sloučeniny s anorganickou nebo organickou
kyselinou.

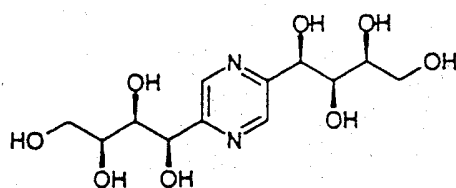
Jsou známy následující sloučeniny:

fruktosazin, deoxyfruktosazin a sloučenina vzorce VI byly
popsány (patentový spis JP 43-13469, Ann. 644, 122-127 (1961);
Agr. Biol. Chem. 39 (5), 1143-1148 (1975)),

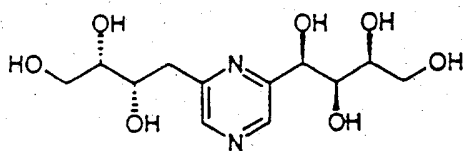
stereoisomery obecného vzorce VIa, VIb, VIc a VIId, zmíněné
níže, byly rovněž popsány (patentový spis JP 43-13469,
Carbohydr. Res. 26 (2), 377-84 (1973), J. Anal. Appl. Pyrolysis
13, 191-198 (1988)).



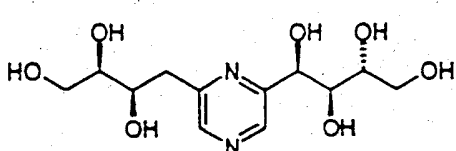
(VIa)



(VIb)



(VIc)

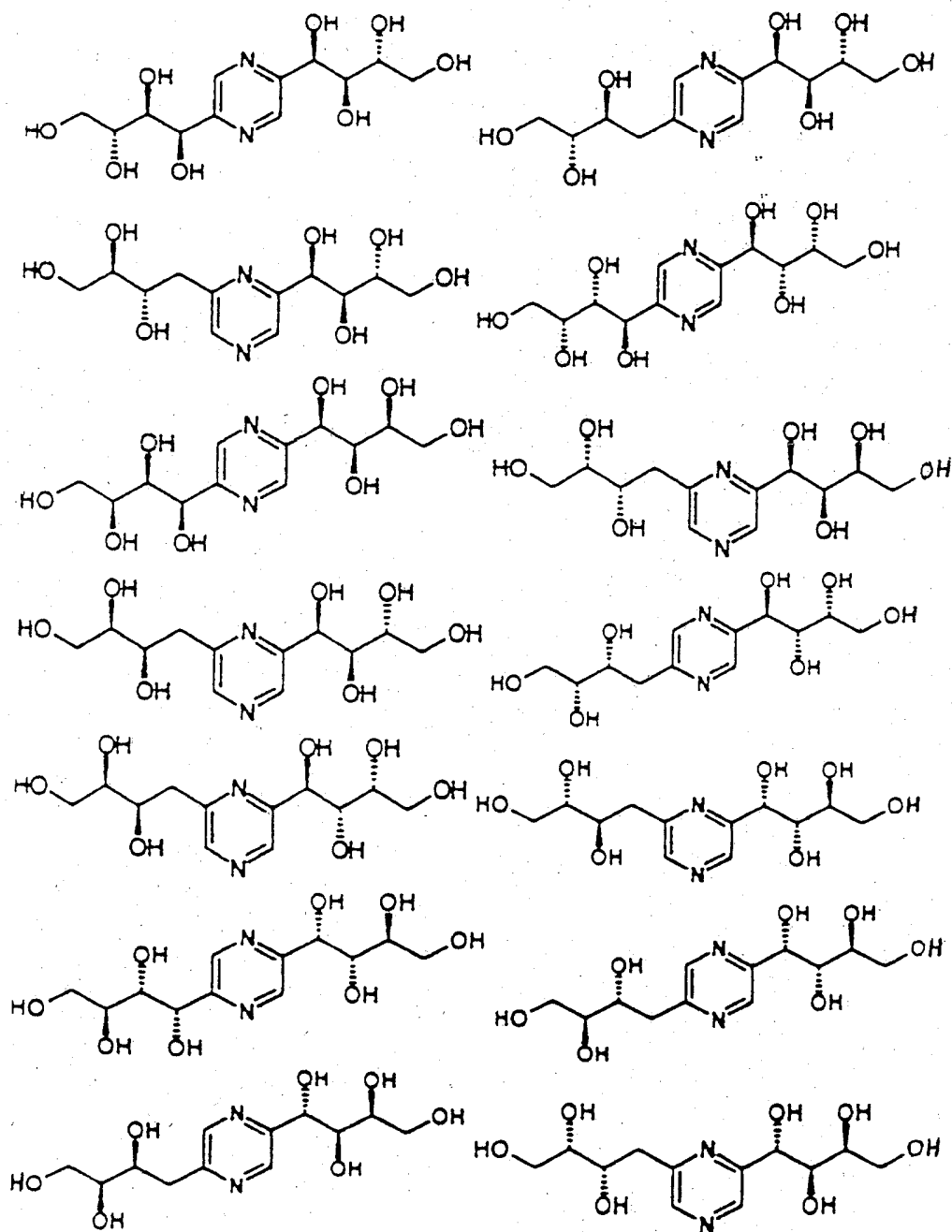


(VIId)

Sloučeniny obecného vzorce VII, VIII a IX, vznikající z glukosy, fruktosy, mannosy a galaktosy, byly posány v japonském patentovém spisu JP 53-90401.

Použití těchto sloučenin jako léčiv, což je předmětem předloženého vynálezu, však nebylo popsáno.

Sloučeniny vzorce I, nebo jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, s výjimkou následujících sloučenin:



jsou nové a jako takové jsou součástí vynálezu.

Preferované sloučeniny vzorce I jsou následující:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

nebo sůl takové sloučeniny s anorganickou nebo organickou
kyselinou;

zvláště sloučeniny

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

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

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

nebo sůl takové sloučeniny s anorganickou nebo organickou
kyselinou;

a obzvláště sloučenina

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

nebo její sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

Stereoisomerní formy sloučenin obecného vzorce I se získají ze
stereoisomerních forem nížepopsaných reaktantů za použití
postupu podle předloženého vynálezu.

Stereoisomery sloučenin obecného vzorce I, kde R_1 značí
stereoisomerní formy řetězce $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), R_2 značí atom
vodíku a R_3 značí stereoisomerní formy řetězce
 $-CH_2-(CHOH)_2-CH_2OH$ (III), tedy sloučeniny popsané obecným
vzorcem VII, se mohou získat reakcí mravenčanu amonného
s aldosa nebo se směsí dvou aldosa, pravotočivé nebo levotočivé
serie, obecného vzorce



kde substituent R_1 má stejný význam jako ve vzorci I.

Tato reakce se s výhodou provádí při teplotách mezi 15 °C a
100 °C, s výhodou ve vodném prostředí.

Aldosy jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit
z následujících zdrojů:

a) z komerčně dostupných aldosa:

- epimerizačními reakcemi, aplikací nebo adaptací metod
popsaných v Adv. Carbohydr. Chem. 13, 63 (1958), zvláště
v basickém prostředí působením zředěného vodného roztoku

hydroxidu sodného (0,03 % až 0,05 %) při teplotě mezi 20 °C a 40 °C,

- reakcemi prodloužení řetězce, aplikací nebo adaptací metod popsaných v publikaci „The Carbohydrates“ (edit. W. Pigman a D. Horton, Academic Press, New York, Vol. IA, 133 (1972)), zvláště pak tvorbou kyanhydrinu z výchozí aldosa (například reakcí s kyanidem sodným ve vodném roztoku, při teplotě mezi 10 °C a 30 °C v přítomnosti hydroxidu sodného, při pH v oblasti 9), následnou hydrolýzou vzniklé nitrilové funkční skupiny na odpovídající kyselinu aplikací nebo adaptací metod popsaných v Organic Synthesis, Vol. I, str. 436, a Vol. III, str. 85 (například koncentrovanou kyselinou sírovou nebo kyselinou chlorovodíkovou ve vodném roztoku, při teplotě mezi 20 °C a teplotou bodu varu reakční směsi), a pak redukcí karboxylové funkční skupiny na odpovídající aldehyd aplikací nebo adaptací metod popsaných v J. Am. Chem. Soc. 71, 122 (1949), zvláště za použití borohydridů alkalických kovů (jako například borohydridu sodného), ve vodném roztoku, při teplotě mezi 20 °C a teplotou bodu varu reakční směsi,

- reakcemi zkrácení řetězce, aplikací nebo adaptací metod popsaných v publikaci „The Carbohydrates“, edit. W. Pigman a D. Horton, Academic Press, New York, Vol. IB, 1980, str. 929, nebo Chem. Ber. 83, 559 (1950), zvláště převedením aldehydické funkční skupiny aldosa na odpovídající hydroxylaminovou skupinu aplikací nebo adaptací metod popsaných v Organic Synthesis, Vol. II, str. 314 (například za použití hydrochloridu hydroxylaminu ve vodném roztoku a v přítomnosti báze jako je uhličitan sodný, při teplotě mezi 20 °C a 50 °C), a pak následnou reakcí s 3,4-dinitrofluorbenzenem v přítomnosti kysličníku uhličitého a báze, jako například bikarbonátu sodného, ve vodném roztoku, a alifatického alkoholu (jako například isopropylalkoholu), při teplotě mezi 50 °C a 80 °C,

b) z odpovídajících allylalkoholů, aplikací nebo adaptací metod popsaných ve Science 220, 949 (1983), obzvláště použitím

terc-butyldihydroperoxidu v přítomnosti titaničitého komplexu, jako například komplexu isopropoxidu titaničitého a opticky čistého dialkyltartrátu (například diethyltartrátu), a následnými reakcemi s thiofenolátem sodným, s kyselinou para-chlorperbenzoovou v acetanhydridu a s diisopropylaluminiumhydridem.

Stereoisomery cukru obecného vzorce X mohou patřit aldosám obsahujícím 6 atomů uhlíku; s výhodou se použije D-gulosa, D-galaktosa, D-allosa, D-altrosa, D-idosa, D-talosa, L-glukosa, L-mannosa, L-galaktosa, L-allosa, L-altrosa, L-idosa, L-talosa, nebo L-gulosa.

Stereoisomery sloučenin obecného vzorce I, kde R_1 značí stereoisomerní formy řetězce $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), R_2 značí stereoisomerní formy řetězců $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), a R_3 značí atom vodíku, tedy sloučeniny reprezentované obecným vzorcem VIII, se mohou získat působením báze na aminoaldosu, nebo na směs dvou aminoaldos obecného vzorce XI



popřípadě na její adiční sůl, jako například hydrochlorid, kde R_1 má tentýž význam jako v obecném vzorci I.

Reakce se s výhodou provede při teplotách v oblasti 20 °C s použitím vodného roztoku amoniaku, nejlépe při koncentraci amoniaku 28 %.

Aminoaldosy obecného vzorce XI jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit aplikací nebo adaptací metod popsanych například v následující literatuře:

- a) Methods Carbohydr. Chem. 7, 29 (1976), kde se popisuje metoda, při které se aldehydická funkční skupina v odpovídající aldose přemění na nitroethylenovou skupinu za použití nitromethanu v basickém prostředí (například v přítomnosti ethoxidu sodného) a pak se získaný produkt podrobí následným reakcím s nasyceným vodným roztokem amoniaku při teplotě mezi 20 °C a 30 °C, s vodným roztokem

Ba(OH)₂ při teplotě mezi 20 °C a 30 °C a nakonec reakci se zředěnou (10% až 15%) kyselinou sírovou při teplotě mezi 20 °C a 30 °C,

- b) „The Amino Sugar“, edit. R.W. Jeanloz, Academic Press, New York, 1969, str. 1, nebo „The Carbohydrates“, edit. W. Pigman a D. Horton, Academic Press, New York, Vol. IB, 1980, str. 664, kde se popisuje metoda, při které se aldehydická funkční skupina odpovídající aldosa převede na iminovou skupinu z primárního aromatického aminu (například anilinu), načež se produkt nechá postupně zreagovat s kyselinou kyanovodíkovou při teplotě mezi 0 °C a 20 °C, a pak s vodíkem v přítomnosti palladia v rozpouštědle, například v etherickém rozpouštědle (jako například v tetrahydrofuranu) nebo v alifatickém alkoholu (jako například v ethanolu nebo methanolu) při teplotě mezi 20 °C a 50 °C.

Stereoisomery aminoaldosa obecného vzorce XI mohou patřit aminoaldosám, obsahujícím šest atomů uhlíku; s výhodou se použije D-galaktosamin, popřípadě ve formě adiční soli, jako je například hydrochlorid.

Stereoisomery sloučenin obecného vzorce I, kde R₁ značí stereoisomerní formy řetězce -(CHOH)₃-CH₂OH (II), R₂ značí stereoisomerní formy řetězce -CH₂-(CHOH)₂-CH₂OH (III), a R₃ značí atom vodíku, tedy sloučeniny reprezentované obecným vzorcem IX, se mohou získat

buďto z aminoaldosa, nebo ze směsi dvou aminoaldosa obecného vzorce XI



kde R₁ má tentýž význam jako v obecném vzorci I, v kyselém prostředí, s výhodou v prostředí kyseliny octové a s výhodou při teplotě mezi 15 °C a 100 °C,

nebo z ketosa, nebo ze směsi dvou ketosa, obecného vzorce XII



kde R_1 má stejný význam jako v obecném vzorci I, reakcí s mravenčanem amonným, s výhodou při teplotě mezi 15 °C a 100 °C, s výhodou ve vodném prostředí.

Ketosy obecného vzorce XII jsou komerčně dostupné, nebo je možno je připravit aplikací nebo adaptací metod, popsanych například v publikacích:

- a) Adv. Carbohydr. Chem. 13, 63 (1958), kde se popisuje metoda, při které se odpovídající aldosa podrobí buď reakci s basí jako je například hydroxid vápenatý, hydroxid sodný, pyridin nebo chinolin, nebo s kyselinou jako je kyselina sírová, ve vodném roztoku nebo bez rozpouštědla, při teplotě mezi 20 °C a 50 °C,
- b) Tetrahedron Asymmetry 7(8), 2185 (1996), J. Am. Chem. Soc. 118(33), 7653 (1996), J. Org. Chem. 60(13), 4294 (1995), Tetrahedron Lett. 33(36), 5157 (1992), J. Am. Chem. Soc. 113(17), 6678 (1991), Angew. Chem. 100(5), 737 (1988), J. Org. Chem. 57, 5899 (1992), kde se popisuje například kondenzace hydroxypyruvaldehydu, nebo 1,3-dihydroxyacetonu, nebo monofosfátu 1,3-dihydroxyacetonu, nebo kyseliny hydroxypyrohroznové, s 2-hydroxyacetaldehydem, který je substituován v poloze 2 a který je popřípadě opticky čistý, popřípadě v přítomnosti enzymu, jako například transketoláza. Tato reakce se obvykle provádí ve vodném prostředí při teplotě mezi 20 °C a 50 °C, popřípadě v přítomnosti báze (jako například hydroxidu sodného), chloridu barnatého, chloridu hořečnatého nebo chloridu zinečnatého. Deriváty, obsahující 2-hydroxyacetaldehydickou skupinu, jsou komerčně dostupné, nebo se mohou připravit z aldosa aplikací nebo adaptací metod, které popsali P. Collins a R. Ferrier (Monosaccharides, Their Chemistry and Their Roles in Natural Products, J. Wiley (1995)) a M. Bols (Carbohydrate Building Blocks, J. Wiley (1996)).

Preferovaný stereoisomer aminoaldosa obecného vzorce XI je D-galaktosamin.

Stereoisomery sloučenin obecného vzorce XII mohou patřit ketosám, obsahujícím šest atomů uhlíku; preferovány jsou D-psikosa, D-sorbosa, D-tagatosa, L-psikosa, L-fruktosa, L-sorbosa nebo L-tagatosa.

Reakční směsi, získané výše uvedenými postupy, jsou zpracovány obvyklými fyzikálními metodami (jako například odpařením, extrakcí, destilací, chromatografií nebo krystalizací) nebo chemickými postupy (například tvorbou solí).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou popřípadě převést na adiční soli s anorganickou nebo organickou kyselinou, a to působením takové kyseliny v organickém rozpouštědle, jako je alkohol, keton, ether nebo chlorované rozpouštědlo. Tyto soli jsou rovněž předmětem předkládaného vynálezu.

Jako příklady farmaceuticky přijatelných solí je možno uvést adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako je acetát, propionát, sukcinát, benzoát, fumarát, maleát, oxalát, methansulfonát, isethionát, theofylinacetát, salicylát, methylenbis(β -oxynaftoát), hydrochlorid, sulfát, nitrát a fosfát.

Sloučeniny obecného vzorce I mají výhodné farmakologické vlastnosti hypoglykemického typu.

Předložený vynález se rovněž týká použití sloučenin obecného vzorce I při přípravě léčebných prostředků pro léčbu a prevenci diabetu a jím způsobených komplikací.

V humánní medicíně jsou tyto produkty vhodné pro prevenci a léčbu diabetu, zvláště diabetu II typu (NID diabetes), obézního diabetu, diabetu okolo padesátky, metaplethorického diabetu, stařeckého diabetu a mírného diabetu. Sloučeniny podle vynálezu se mohou použít jako doplněk při léčbě inzulínem u inzulín-dependentního diabetu, kde umožňují postupně snižovat dávky inzulínu, při nestabilním diabetu, inzulín-rezistentním diabetu, a jako doplněk při léčbě hypoglykémickými sulfamidy, když se s nimi nedocílí dostatečného poklesu glykémie. Tyto

produkty podle vynálezu se také mohou použít při diabetických komplikacích jako je hyperlipémie, poruchy metabolismu lipidů, dyslipémie a obezita. Jsou rovněž užitečné pro prevenci a léčbu aterosklerózy a s ní spojených komplikací (koronopatie, infarkt myokardu, kardiomyopatie, progrese těchto tří komplikací do nedostatečnosti levé komory, různé arteriopatie, arterity dolních končetin s kulháním a progrese do vředů a gangrény, cerebrální vaskulární nedostatečnost a její komplikace a sexuální impotence cévního původu), diabetické retinopatie a všech jejích projevů (vzrůst kapilární permeability, kapilární thrombosa a rozšíření, mikroaneurisma, arteriovenosní zkrat, rozšíření žil, tečkovité a makulární hemorhagie, exsudáty, makulární edémy, projevy proliferativní retinopatie:

„neovessels“, jizvy způsobené proliferativní retinitidou, sklivcové hemorhagie, odchlípení sítnice), diabetického zákalu, diabetické neuropatie v jejích různých formách (periferní polyneuropatie a její projevy jako parestézie, hyperestézie a bolest, mononeuropatie, radikulopatie, autonomní neuropatie, diabetické amyotrofie), projevů diabetické nohy (vředy dolních končetin a chodidel), diabetické nefropatie v její difúzní i nodulární formě, ateromatózy (zvýšení obsahu lipoproteinů HDL, vyvolávajících odstraňování cholesterolu z ateromních plátů, snížení obsahu LDL lipoproteinů, snížení poměru LDL/HDL, inhibice oxidace LDL, snížená adhesivita plátů), hyperlipémie a dyslipémie (hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, normalizace hladiny mastných kyselin, normalizace urikémie, normalizace A a B apoproteinů), zákalů, arteriální hypertenze a jejích důsledků.

Léčebné prostředky podle předloženého vynálezu jsou složeny ze sloučeniny podle vynálezu nebo kombinace těchto produktů, v čistém stavu nebo ve formě kompozice, ve které je smíšen s jakýmkoliv jiným farmaceuticky přijatelným produktem, který může být inertní nebo fyziologicky aktivní. Léčebné prostředky podle předloženého vynálezu se mohou aplikovat orálně, parenterálně, rektálně nebo topicky.

Tuhé léčebné prostředky pro orální podání se mohou použít ve formě tablet, pilulek, prášku (v želatinových kapslích nebo v oplatkách), nebo granulí. V těchto směsích se aktivní složka podle vynálezu smísí s jedním nebo více inertních ředidel, jako je škrob, celulóza, sacharosa, laktosa nebo sílika, a to v proudu argonu. Tyto kompozice mohou rovněž obsahovat i jiné látky, jako například jeden nebo více lubrikantů, jako je stearat hořečnatý nebo mastek, barvivo, potahovou látku (u dražé) nebo polevu.

Jako tekuté lékové formy pro orální podání se mohou použít farmaceuticky přijatelné roztoky, suspenze, emulze, sirupy a tinktury, obsahující inertní ředidla jako vodu, ethanol, glycerol, rostlinné oleje nebo parafinový olej. Tyto kompozice mohou obsahovat i látky jiné, než ředidla, například smáčivé látky, sladidla, zhutňovadla, nebo ochucovací nebo stabilizující látky.

Jako sterilní lékové formy pro parenterální podání se mohou s výhodou použít vodné nebo nevodné roztoky, suspenze, nebo emulze. Jako rozpouštědlo nebo vehikulum se může použít voda, propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, zvláště olivový olej, injikovatelné organické estery jako například ethyloléat, nebo jiná vhodná organická rozpouštědla. Tyto lékové formy mohou rovněž obsahovat pomocné látky, zvláště smáčedla, isotonisující látky, emulgátory, dispersní činidla a stabilizátory. Sterilizace se může provádět různými způsoby, jako například sterilizační filtrací, zavedením sterilizačních činidel do lékové formy, ozářením, nebo zahřátím. Rovněž je možno připravit je jako sterilní pevné lékové formy, které se před použitím rozpustí ve sterilní vodě nebo v jakémkoliv jiném injehtabilním sterilním mediu.

Lékové formy pro rektální aplikaci jsou čípky nebo rektální kapsle, které obsahují, kromě aktivní složky, excipienty jako je kakaové máslo, semisyntetické glyceridy, nebo polyethylenglykoly.

Lékové formy pro topickou aplikaci mohou být například krémy, omyvadla, oční kapky, kolutoria, nosní kapky nebo aerosoly.

Dávky závisí na žádaném účinku, době léčení a způsobu aplikace; pro dospělé jsou obvykle v rozmezí od 150 mg do 600 mg za den při perorálním podání, přičemž jednotlivá dávka se pohybuje od 50 mg do 200 mg aktivní složky.

Obecně platí, že lékař určí vhodnou dávku podle stáří, váhy a všech ostatních faktorů, které jsou specifické pro daného pacienta.

Následující příklady detailněji ilustrují způsob přípravy podle předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Roztok 1,0 g D-sorbosy a 3,5 g mravenčanu amonného ve 4 ml vody se zahřívá k varu 0,5 hodiny a pak se nechá zchladnout na laboratorní teplotu. Směs se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 40 °C. Hnědý zbytek se postupně vezme do ethyletheru a toluenu a odpaří se dosucha. Nový zbytek se rozpustí v ethanolu a zfiltruje se. Filtrát se odpaří a poskytne hnědý olej. Operace se několikrát opakuje, až se už netvoří žádná sraženina. Takto získaný zbytek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu (0,063 - 0,200 mm), eluce směsí ethanol/n-butanol/28% vodný amoniak/voda (v objemovém poměru 8/2/2/1). Frakce, obsahující žádaný produkt, se spojí a zahustí se za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 40 °C. Získaná lepkavá tuhá hmota se vezme do dostatečného množství směsí ethanol/methanol, a ke vzniklému roztoku se přidává ethylether, až se počne vylučovat sraženina. Ta se pak odfiltruje. Získá se 0,15 g 1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)-pyrazin-2-yl]butan-1S,2R,3R,4-tetraolu ve formě béžové pevné látky, která taje při 90 °C.

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

2,85 a 2,93 (2 dd, $J = 13$ a 9 Hz a $J = 13$ a 4 Hz, 2H, 5α CH_2),
 3,25 - 3,55 (mt, 6H, 2γ CH, 2δ CH_2 , 5γ CH a 5δ CH_2), 3,76 (mt,
 1H, 2β CH), 3,91 (mt, 1H, 5β CH), 4,35 - 4,65 (nerozdělený
 peak, 6H, OH na 2β , OH na 2γ , OH na 2δ , OH na 5β , OH na 5γ a OH
 na 5δ), 4,78 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H, 2α CH), 5,39 (d, $J = 4,5$ Hz,
 1H, OH na 2α), 8,43 (s, 1H, $=\text{CH}$ na 6), 8,61 (s, 1H, $=\text{CH}$ na 3).
 $\alpha_D^{20} +71,3^\circ \pm 1,3$ ($c = 0,5\%$, MeOH).

Příklad 2

Suspenze, obsahující 1,0 g D-galaktosaminhydrochloridu a
 0,73 ml diethylaminu, se míchá jednu hodinu a pak se zfiltruje.
 Filtrát se odpaří a zbytek se rozpustí v 10 ml 28% vodného
 roztoku amoniaku, a míchá se tři týdny při laboratorní teplotě.
 Reakční směs se pak zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při
 teplotě přibližně 40°C a zbylý žlutý olej se smíchá
 s methanolem a zfiltruje se. Odpaření filtrátu poskytne
 oranžový olej, který se přečistí chromatografií na koloně
 silikagelu (0,04 - 0,063 mm), eluce směsí ethanol/n-butanol/28%
 vodný amoniak/voda (v objemovém poměru 8/2/2/1). Frakce,
 obsahující žádaný produkt, se spojí a zahustí se za sníženého
 tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 40°C . Získaná
 žlutooranžová lepkavá tuhá hmota se překrystaluje z methanolu a
 poskytne tak 0,12 g 1-[5-(1R,2R,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-
 2-yl]butan-1R,2R,3R,4-tetraolu ve formě béžového prášku o
 teplotě tání 109°C .

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

3,35 - 3,50 (mt, 4H, 2δ CH_2O a 5δ CH_2O), 3,70 - 3,85 (mt, 4H, 2β
 CH, 2γ CH, 5β CH a 5γ CH), 4,24 (d, $J = 8$ Hz, 2H, OH na 2β , OH
 na 5β), 4,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, OH na 2γ a OH na 5γ), 4,50
 (široký t, $J = 6$ Hz, 2H, OH na 2δ a OH na 5δ), 4,64 (2 dd,

$J = 7$ a 6 Hz, $2H$, 2α CH a 5α CH), $5,48$ (d, $J = 6$ Hz, $2H$, OH na 2α a OH na 5α), $8,56$ (s, $2H$, $=CH$ na 3 a $=CH$ na 6).

Příklad 3

Roztok $1,0$ g D-tagatosy a $3,5$ g mravenčanu amonného ve 4 ml vody se zahřívá k varu $0,5$ hodin a pak se nechá zchladnout na laboratorní teplotu. Směs se zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku ($2,7$ kPa) při teplotě přibližně 40 °C. Získaný hnědý odparek se postupně vylouhuje ethanolem a ethyletherem a odpaří se k suchu. Tento zbytek se rozmíchá s ethyletherem a zfiltruje se. Hnědá tuhá látka se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá hydroxid sodný do pH 12 a roztok se míchá 40 hodin. Během této doby se vyloučí sraženina. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku ($2,7$ kPa) při teplotě přibližně 40 °C a zbylá žlutá pevná látka se smíchá se směsí methanol/ethylether a zfiltruje se. Filtrát se odpaří, zbytek se rozpustí v methanolu, upraví se na pH 2 přidáním ethanolickeho roztoku kyseliny chlorovodíkové, utvořená sraženina se odfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu ($0,040 - 0,063$ mm), eluce směsí ethanol/n-butanol/ 28% vodný amoniak/voda (v objemovém poměru $8/2/1/1$). Frakce, obsahující žádaný produkt, se spojí a zahustí se za sníženého tlaku ($2,7$ kPa) při teplotě přibližně 40 °C. Získaná bílá tuhá látka se překrystaluje z methanolu. Získá se 90 mg

1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-1R,2R,3R,4-tetraolu ve formě bílé krystalické pevné látky, která taje při 146 °C.

1H -NMR spektrum (400 MHz, $(CD_3)_2SO-d_6$, δ ppm):

$2,86$ (dd, $J = 14$ a 9 Hz, $1H$, $1H$ z 5α CH₂), $2,92$ (dd, $J = 14$ a $3,5$ Hz, $1H$, druhý H z 5α CH₂), $3,30 - 3,60$ (mt, $5H$, 2δ CH₂O, 5δ CH₂O a 5γ CH), $3,70 - 3,85$ (mt, $2H$, 2γ CH a 2β CH), $3,90$ (mt, $1H$, 5β CH), $4,22$ (d, $J = 7$ Hz, $1H$, OH na 2β), $4,38$ (d, $J = 6,5$

Hz, 1H, OH na 2 γ), 4,43 (d, J = 7 Hz, 1H, OH na 5 β),
 4,40 - 4,55 (mt, 2H, OH na 2 δ a OH na 5 δ), 4,55 - 4,70 (mt, 2H,
 2 α CH a OH na 5 γ), 5,44 (d, J = 6 Hz, 1H, OH na 2 α), 8,43 (s,
 1H, =CH na 6), 8,54 (s, 1H, =CH na 3). α_D^{20} -14,6 ° $\pm$ 1,13
 (c = 0,2%, voda).

Příklad 4

Roztok 10,0 g L-sorbosy a 7,0 g mravenčanu amonného ve 28 ml
 vody se zahřívá k varu 2,5 hodiny a pak se nechá zchladnout na
 laboratorní teplotu. Směs se zahustí za sníženého tlaku (2,7
 kPa) při teplotě přibližně 50 °C. Získaná hnědá pasta se
 přečistí chromatografií na koloně silikagelu (0,020 - 0,045
 mm), eluce směsí ethanol/n-butanol/vodný amoniak/voda
 (v objemovém poměru 8/2/2/1). Frakce, obsahující žádaný
 produkt, se spojí a zahustí se za sníženého tlaku (2,7 kPa) při
 teplotě přibližně 50 °C. Získaný hnědý olej (9,1 g) se smíchá
 se směsí 100 ml ethanolu a 10 ml vody. Směs se zavaří, přidá se
 0,9 g aktivního uhlí a zfiltruje se na papírovém filtru.
 Filtrát se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě
 přibližně 50 °C. Zbylý hnědý olej (6,2 g) se smíchá se směsí 50
 ml ethanolu a 1,5 ml vody a rekrystaluje se. Získané krystaly
 se odfiltrují, vymačkají a pak se promyjí toutéž směsí
 rozpouštědel. Po vysušení do konstantní váhy se získá 0,86 g
 1-[5-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
 -1R,2S,3S,4-tetraolu ve formě béžové krystalické látky, která
 taje při 116 °C.

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

2,87 (limit AB, 2H, 5 α CH₂), 3,30 - 3,60 (mt, 6H, 2 γ CH, 2 δ
 CH₂O, 5 γ CH a 5 δ CH₂O), 3,76 (mt, 1H, 2 β CH), 3,90 (mt, 1H, 5 β
 CH), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H, 2 α CH), 8,43 (široký s, 1H, =CH
 na 6), 8,61 (široký s, 1H, =CH na 3). α_D^{20} -62,4 ° $\pm$ 1,2
 (c = 0,5, voda).

Příklad 5

Roztok 5,0 g L-gulosity a 5,2 g mravenčanu amonného ve 20 ml vody se zahřívá k varu 2 hodiny a pak se nechá zchladnout na laboratorní teplotu. Směs se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 50 °C. Získaná černá pasta se rozmíchá s methanolem, zfiltruje se a nerozpustný podíl na filtru se promyje methanolem. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 50 °C. Získaný hnědý olej (7,5 g) se přečistí chromatografií na koloně silikagelu (0,020 - 0,045 mm), eluce směsí ethanol/n-butanol/vodný amoniak/voda (v objemovém poměru 8/2/2/1). Frakce, obsahující žádaný produkt, se spojí a zahustí se za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 50 °C, smíchají se postupně s ethanolem a etherem a pak se znovu zahustí. Získaný olej (0,6 g) se smíchá s 5 ml vody a lyofilisuje se. Získá se 0,47 g 1-[6-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-1R,2S,3S,4-tetraolu ve formě hnědého lyofilizátu.

¹H-NMR spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO-d₆, při 383 K, δ ppm):

2,94 a 3,03 (2 dd, J = 14 a 9 Hz a J = 14 a 4 Hz, každý 1H, 6α CH₂), 3,40 - 3,70 (mt, 6H, 2γ CH, 2δ CH₂O, 6γ CH, 6δ CH₂O), 3,88 (t, J = 4 Hz, 1H, 2β CH), 4,01 (mt, 1H, 6β CH), 4,84 (d, J = 4 Hz, 1H, 2α CH), 8,42 (s, 1H, =CH na 5), 8,57 (s, 1H, =CH na 3). α_D²⁰ -65,9 ° ± 1,4 (c = 0,5, voda).

Příklad 6

Roztok 5,0 g L-glukosy a 8,8 g mravenčanu amonného ve 14 ml vody se zahřívá k varu 3 hodiny a pak se nechá zchladnout na laboratorní teplotu. Směs se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 65 °C. Získaný hnědý pastovitý zbytek se rozmíchá s methanolem, zfiltruje se a nerozpustný podíl na filtru se promyje methanolem. Filtrát se zahustí za

sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 50 °C. Tento postup se opakuje v ethanolu a získá se 6,2 g hnědého oleje. Ten se přečistí chromatografií na koloně silikagelu (0,020 - 0,045 mm), eluce směsí ethanol/n-butanol/vodný amoniak (v objemovém poměru 8/2/1). Frakce, obsahující žádaný produkt, se spojí a zahustí se za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 60 °C. Získaný olej (0,5 g) se rozpustí ve 14 ml ethanolu, za horka se zfiltruje a pak se rekrystaluje. Získané krystaly se odfiltrují, promyjí ethanolem a vymačkají. Po vysušení do konstantní váhy při teplotě přibližně 40 °C se získá 0,35 g 1-[6-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-1S,2R,3S,4-tetraolu ve formě béžové krystalické látky, tající při 114 °C. $R_f = 0,3$; tenkovrstvá chromatografie na silikagelu; eluent ethanol/n-butanol/vodný amoniak/voda (v objemovém poměru 8/2/2/1).

Příklad 7

Roztok 2,0 g D-psikosy a 3,2 g mravenčanu amonného ve 3,4 ml vody se zahřívá k varu 2 hodiny a pak se nechá zchladnout na laboratorní teplotu. Směs se zředí 25 ml ethylacetátu a vrstvy se nechají oddělit. Vodná vrstva se promyje 25 ml ethylacetátu a pak se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 70 °C. Získaný hnědý olejovitý zbytek se rozmíchá se 100 ml ethanolu, zfiltruje se a nerozpustný podíl na filtru se promyje ethanolem. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 45 °C. Získá se 1,6 g hnědé pasty. Ta se přečistí chromatografií na koloně silikagelu (0,020 - 0,045 mm), eluce směsí ethanol/voda (v objemovém poměru 199/1), a pak chromatografií na koloně silikagelu (0,020 - 0,045 mm), eluce směsí ethylacetát/kyselina octová/voda (v objemovém poměru 30/12/10), a nakonec chromatografií na koloně silikagelu (0,020 - 0,045 mm) při tlaku přibližně $1,5 \times 10^5$ Pa, eluce směsí ethanol/n-butanol/vodný amoniak (v objemovém poměru 8/2/1). Frakce, obsahující žádaný produkt, se spojí a zahustí se za

sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 50 °C. Získaná tuhá látka jantarové barvy (0,22 g) se rozpustí ve směsi 5 ml ethanolu a 0,25 ml vody, za horka se zfiltruje a pak se rekrytaluje. Získané krystaly se odfiltrují, promyjí ethanolem a vymačkají dosucha. Po vysušení do konstantní váhy se získá 65,5 mg 1-[5-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-1S,2S,3R,4-tetraolu ve formě okrového krystalického prášku, tajícího při 141 °C.

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

2,75 a 3,08 (2 dd, J = 14 a 10 Hz a J = 14 a 2,5 Hz, každý 1H, 5α CH₂), 3,30 - 3,50 (mt, 4H, 2γ CH, 5γ CH, 1H z 2δ CH₂O a 1H z 5δ CH₂O), 3,60 (mt, 2H, druhý H z 2δ CH₂O a druhý H z 5δ CH₂O), 3,79 (mt, 2H, 2β CH a 5β CH), 4,36 a 4,45 (2t, J = 5,5 Hz, každý 1H, OH na 2δ a OH na 5δ), 4,58, 4,64, 4,71 a 4,78 (4d, J = 4,5 Hz, J = 6,5 Hz, J = 5 Hz a J = 5,5 Hz, 4H, OH), 4,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H, 2α CH), 5,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H, OH na 2α), 8,41 (široký s, 1H, =CH na 6), 8,60 (široký s, 1H, =CH na 3).

Příklad 8

Roztok 5,0 g D-galaktosy a 8,8 g mravenčanu amonného ve 14 ml vody se zahřívá k varu 45 minut a pak se nechá zchladnout na laboratorní teplotu. Směs se zředí 50 ml ethylacetátu a vrstvy se nechají oddělit. Vodná vrstva se dvakrát promyje 50 ml ethylacetátu a pak se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 65 °C. Získaný hnědý mazlavý zbytek se rozmíchá se 100 ml ethanolu a supernatant se zahustí za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 45 °C (operace se ještě jednou opakuje). Získaná hnědá pevná látka se postupně rozpustí v methanolu, ethanolu a pak v diethyletheru a odpaří se k suchu za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 45 °C. Zbytek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu (0,020 - 0,045 mm) při tlaku přibližně 1,5 x 10⁵ Pa, eluce

směsí ethanol/n-butanol/vodný amoniak (v objemovém poměru 8/2/1). Frakce, obsahující žádaný produkt, se spojí a zahustí se za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 40 °C. Získaná žlutá tuhá látka (0,26 g) se rozpustí ve směsi 3 ml ethanolu a 0,25 ml vody, za horka se zfiltruje a pak se rekrystaluje. Získaná tuhá látka se odfiltruje a vymačká se dosucha. Po vysušení do konstantní váhy za sníženého tlaku (2,7 kPa) při teplotě přibližně 25 °C se získá 119 mg 1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-1R,2R,3R,4-tetraolu ve formě mazlavé tuhé látky jantarové barvy, která taje při 90 - 130 °C.

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

2,89 (limit AB, 2H, 6α CH₂), 3,30 - 3,55 (mt, 5H, 2δ CH₂O, 6δ CH₂O a 6γ CH), 3,70 - 3,85 (mt, 2H, 2γ CH a 2β CH), 3,92 (mt, 1H, 6β CH), 4,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H, 2α CH), 8,38 (s, 1H, =CH na 5), 8,45 (s, 1H, =CH na 3).

Hypoglykemická aktivita sloučenin obecného vzorce I se stanoví sledováním hypoglykemické odpovědi na orální podání glukosy normoglykemickým myším za použití následujícího postupu:

Švýcarské albinotické myši o váze mezi 22 g a 26 g se nechají bez potravy 2 hodiny. Po této době se změří glykémie a okamžitě potom se jim orálně podá dávka glukosy (2 g/kg). Po třiceti minutách se znovu změří glykémie. Myši, jejichž hyperglykemická odpověď je větší než 170 mg/dl, se vyberou a použijí se pro stanovení hypoglykemické aktivity sloučenin podle vynálezu.

Vybrané myši se rozdělí do skupin, obsahujících alespoň 10 zvířat. Několika skupinám se podá zkoumaná sloučenina v dávkách 3 až 50 mg/kg ve vehikulu jako je voda nebo směs methylcelulosa/tween a voda, a to gastrickou intubací jednou denně. Pokus trvá 4 dny. Čtvrtý den, po posledním podání, je zvířatům aplikována glukosa v dávce 2 g/kg a po 20 až 40 minutách se měří glykémie. Procenta inhibice hyperglykemické

odpovědi na podání glukosy se vypočítá s ohledem na odpověď naměřenou ve skupině, které bylo podáno pouze vehikulum.

V tomto testu sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují inhibici glykémie, která je rovná nebo větší než 10 %.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu mají nízkou toxicitu. Jejich LD₅₀ pro myši je vyšší než 2000 mg/kg při orálním podání.

Následující příklady ilustrují přípravu lékových forem podle předloženého vynálezu:

Příklad A

Obvyklou technikou se připraví tuhé želatinové kapsle, obsahující 50 mg aktivní složky, a mající následující složení:

Aktivní složka.....	50 mg
Celulóza.....	18 mg
Laktosa.....	55 mg
Koloidní silika.....	1 mg
Sodná sůl karboxymethylovaného škrobu.....	10 mg
Mastek.....	10 mg
Magnesiumstearát.....	1 mg

Příklad B

Obvyklou technikou se připraví tablety, obsahující 50 mg aktivní složky, a mající následující složení:

Aktivní složka.....	50 mg
Laktosa.....	104 mg
Celulóza.....	40 mg

Polyvidon.....10 mg
 Sodná sůl karboxymethylovaného škrobu.....22 mg
 Mastek.....10 mg
 Magnesiumstearát.....2 mg
 Koloidní silika.....2 mg
 Směs hydroxymethylcelulosy, glycerolu a titaniiumoxidu -
 (72/3,5/24,5), potřebná pro 1 hotovou potaženou tabletu o
 váze 245 mg.

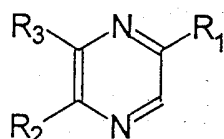
Příklad C

Připraví se injekční roztok, obsahující 50 mg aktivní složky a
 mající následující složení:

Aktivní složka.....50 mg
 Kyselina benzoová.....80 mg
 Benzylalkohol.....0,06 ml
 Benzoan sodný.....80 mg
 Ethanol 95%ní.....0,4 ml
 Hydroxid sodný.....24 mg
 Propylenglykol.....1,6 ml
 Voda.....ad 4 ml

P A T E N T O V É N Á R O K Y

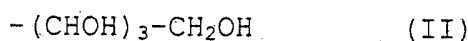
1. Léčiva, která se vyznačují tím, že obsahují jako aktivní složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I



(I)

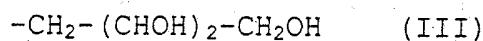
ve kterém

R_1 značí stereoisomerní formy řetězce

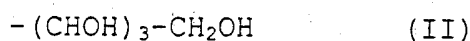


a

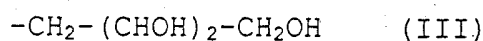
buďto R_2 značí atom vodíku a R_3 značí stereoisomerní formy řetězce



nebo R_2 značí stereoisomerní formy řetězců

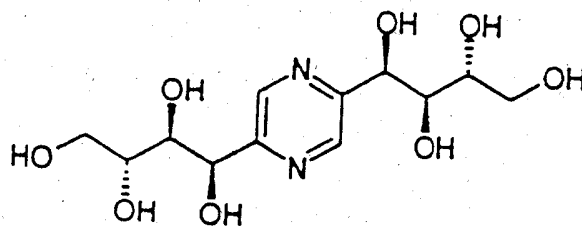


nebo



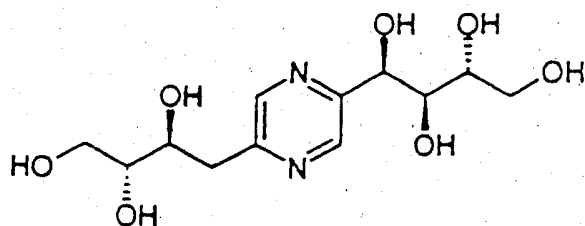
a R_3 značí atom vodíku,

s výjimkou fruktosazinu vzorce IV



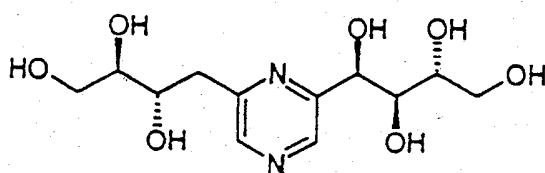
(IV).

deoxyfruktosazinu vzorce V



(V),

a sloučeniny vzorce VI



(VI)

nebo sůl takové sloučeniny s organickou nebo anorganickou kyselinou.

2. Léčiva podle nároku 1, kde sloučenina vzorce I je zvolena z následujících sloučenin:

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

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

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

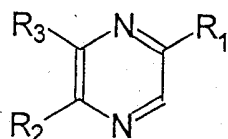
1-[5-(1S,2R,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-1S,2R,3R,4-tetraol,

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

- 1-[5-(1S,2S,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3R,4-tetraol,
- 1-[5-(1S,2S,3S,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3S,4-tetraol,
- 1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[5-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2R,3S,4-tetraol,
- 1-[5-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2S,3S,4-tetraol,
- 1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[5-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2R,3S,4-tetraol,
- 1-[5-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3R,4-tetraol,
- 1-[5-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3S,4-tetraol,
- 1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2R,3S,4-tetraol,
- 1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2R,3S,4-tetraol,
- 1-[6-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3S,4-tetraol,

nebo sůl takové sloučeniny s anorganickou nebo organickou kyselinou.

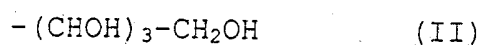
3. Sloučeniny vzorce I



(I)

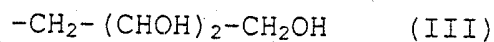
kde

R_1 značí stereoisomerní formy řetězce

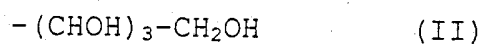


a

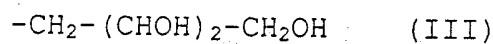
buďto R_2 značí atom vodíku a R_3 značí stereoisomerní formy řetězce



nebo R_2 značí stereoisomerní formy řetězců



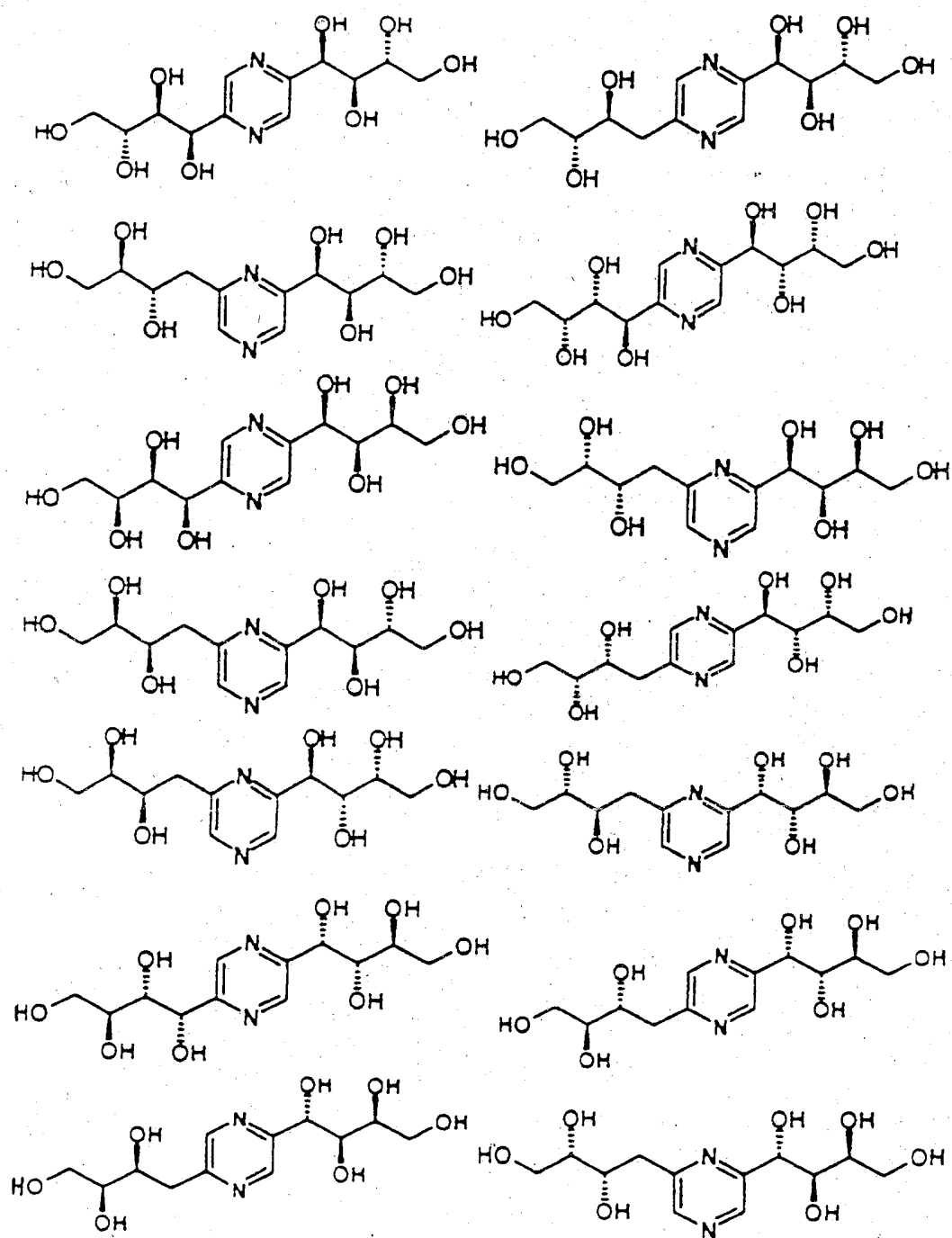
nebo



a R_3 značí atom vodíku,

nebo jejich soli s anorganickou nebo organickou kyselinou,

s výjimkou sloučenin vzorce:



4. Následující sloučeniny vzorce I podle nároku 3:

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

- 1-[5-(1S,2R,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[5-(1S,2S,3R,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3R,4-tetraol,
- 1-[5-(1S,2S,3S,4-tetrahydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3S,4-tetraol,
- 1-[5-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2R,3S,4-tetraol,
- 1-[5-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2S,3S,4-tetraol,
- 1-[5-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[5-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(2R,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1R,2R,3S,4-tetraol,
- 1-[6-(2R,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(2S,3R,4-trihydroxybutyl)pyrazin-2-yl]butan-
-1S,2S,3R,4-tetraol,
- nebo sůl takové sloučeniny s anorganickou nebo organickou
kyselinou.

5. Následující sloučeniny vzorce I podle nároku 3:

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

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

a jejich soli s anorganickou nebo organickou kyselinou.

6. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle nároku 3, kde R_1 značí stereoisomerní formy řetězce $-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$ (II), R_2 značí atom vodíku a R_3 značí stereoisomerní formy řetězce $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_2-\text{CH}_2\text{OH}$ (III), k t e r ý s e v y z n a č u j e t í m, že mravenčan amonný se nechá reagovat s aldosa, nebo se směsí dvou aldosa, pravotočivé nebo levotočivé serie, obecného vzorce

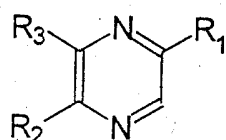


kde substituent R_1 má stejný význam jako ve vzorci I, produkt se izoluje a popřípadě se převede na sůl.

7. Způsob přípravy podle nároku 6, kde derivát vzorce X je D-gulosa, D-galaktosa, D-allosa, D-altrosa, D-idosa, D-talosa, L-glukosa, L-mannosa, L-galaktosa, L-allosa, L-altrosa, L-idosa, L-talosa, nebo L-gulosa.
8. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle nároku 3, kde R_1 značí stereoisomerní formy řetězce $-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$ (II), R_2 značí stereoisomerní formy řetězce $-(\text{CHOH})_3-\text{CH}_2\text{OH}$ (II), a R_3 značí atom vodíku, k t e r ý s e v y z n a č u j e t í m, že se aminoaldosa, nebo směs dvou aminoaldosa, obecného vzorce $\text{CHO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-R_1$ (XI), kde R_1 má stejný význam jako v nároku 3, vystaví působení alkalického prostředí, produkt se izoluje a popřípadě převede na sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

9. Způsob přípravy podle nároku 8, k t e r ý s e v y z n a -
č u j e t í m, že použitá aminoaldosa vzorce XI je
D-galaktosamin.
10. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle nároku 3, kde R_1
značí stereoisomerní formy řetězce $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), R_2
značí stereoisomerní formy řetězců $-CH_2-(CHOH)_2-CH_2OH$ (III),
a R_3 značí atom vodíku, k t e r ý s e v y z n a č u j e
t í m, že se aminoaldosa, nebo směs dvou aminoaldos, obecného
vzorce $CHO-CH(NH_2)-R_1$ (XI), kde R_1 má stejný význam jako
v nároku 3, vystaví působení kyselého prostředí, produkt se
isoluje a popřípadě převede na sůl s anorganickou nebo
organickou kyselinou.
11. Způsob přípravy podle nároku 10, k t e r ý s e
v y z n a č u j e t í m, že derivát vzorce XI je
D-galaktosamin.
12. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle nároku 3, kde R_1
značí stereoisomerní formy řetězce $-(CHOH)_3-CH_2OH$ (II), R_2
značí stereoisomerní formy řetězce $-CH_2-(CHOH)_2-CH_2OH$ (III), a
 R_3 značí atom vodíku, k t e r ý s e v y z n a č u j e
t í m, že se ketosa, nebo směs dvou ketos, obecného vzorce
 $HOCH_2CO-R_1$ (XII), kde R_1 má stejný význam jako v nároku 3,
nechá reagovat s mravenčanem amonným, produkt se izoluje a
popřípadě převede na sůl s anorganickou nebo organickou
kyselinou.
13. Způsob přípravy podle nároku 12, ve kterém derivát vzorce
XII je D-psikosa, D-sorbosa, D-tagatosa, L-psikosa,
L-fruktosa, L-sorbosa nebo L-tagatosa.

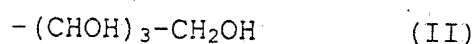
14. Použití sloučenin obecného vzorce I



(I)

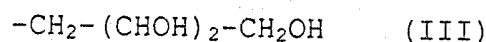
ve kterém

R_1 značí stereoisomerní formy řetězce

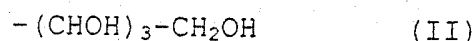


a

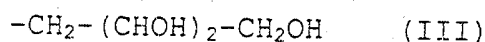
buďto R_2 značí atom vodíku a R_3 značí stereoisomerní formy řetězce



nebo R_2 značí stereoisomerní formy řetězců



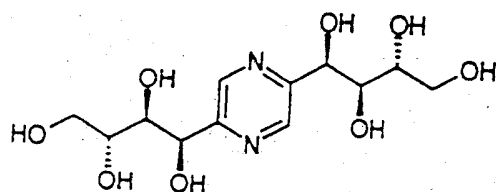
nebo



a R_3 značí atom vodíku,

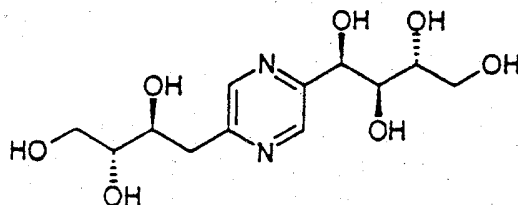
nebo jejich solí s anorganickou nebo organickou kyselinou,

s výjimkou fruktosazinu vzorce IV



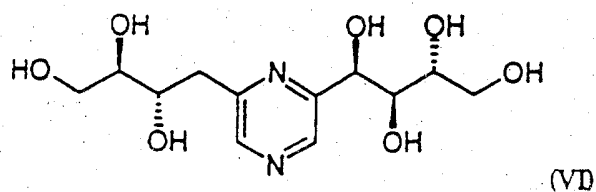
(IV),

deoxyfruktosazinu vzorce V



(V),

a sloučeniny vzorce VI



při přípravě farmaceutických léčebných prostředků pro léčbu
nebo prevenci diabetu a komplikací s ním spojených.