

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

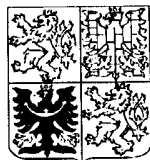
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3414-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.05.95,
21.08.95, 15.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9508823, 95/9517107,
96/9605440**

(33) Země priority: **GB, GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 08. 98**
(Věstník č. 8/98)

(86) PCT číslo: **PCT/GB96/01053**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/34846**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 69/587
C 07 D 339/04
C 07 F 9/00
C 07 D 233/94
C 07 D 213/68
C 07 D 213/67
A 61 K 31/44

(71) Přihlašovatel:

SCOTIA HOLDINGS PLC, Peasmarsh, GB;

(72) Původce:

Horrobin David Frederick, Guilford, GB;

Manku Mehar, Carlisle, GB;

McMordie Austin, Carlisle, GB;

Knowles Phillip, Carlisle, GB;

Redden Peter, Carlisle, GB;

Pitt Andrea, Carlisle, GB;

Bradley Paul, Carlisle, GB;

Wakefield Paul, Carlisle, GB;

(74) Zástupce:

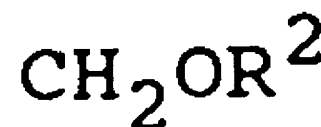
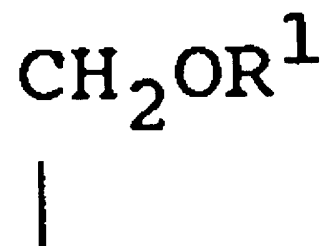
**Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

1,3-Propandiolové deriváty jako biologicky účinné sloučeniny

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ je acylová skupina nebo skupina alifatického alkoholu odvozeného od mastné kyseliny o 12 až 30 atomech uhlíku, výhodně o 16 až 30 atomech uhlíku, výhodně se dvěma nebo více cis- nebo trans-dvojnými vazbami, a R² je vodík, nebo acylová skupina nebo skupina alifatického alkoholu jako R¹, stejná nebo odlišná, nebo jakýkoli jiný zbytek nutriční látky, léčiva nebo jiný biologicky aktivní zbytek. Biologická účinnost látek zahrnuje zvýšenou lipofilitu, přídatné účinky dvou biologicky aktivních látek, které nejsou běžně přítomné současně a eventuelní synergické účinky těchto biologicky aktivních látek.



CZ 3414-97 A3

1,3-Propandiolové deriváty jako biologicky účinné sloučeniny

Oblast techniky

Vynález se týká biologicky aktivních látek, přičemž tento termín zahrnuje léčivo, esenciální nutriční látku nebo jinou sloučeninu, které se mají zavádět do lidského nebo zvířecího těla v terapii nebo k udržování zdraví.

Zvláště se vynález týká takových biologicky aktivních látek ve formě, ve které jsou lipofilní, takže mohou snadno procházet lipidickými bariérami v těle, nebo dvou těchto biologicky aktivních látek ve stejné molekule (kde alespoň jedna z biologicky aktivních látek je mastná kyselina nebo alifatický alkohol), nebo biologicky aktivních látek ve formě, která slouží oběma cílům a/nebo napomáhá snadné syntéze těchto sloučenin bez chirálního centra. Z hlediska regulace léčiv je velmi výhodné mít dvě biologicky aktivní látky přítomny v jedné molekule, spíše než ve dvou separátních jednotkách. Výhody mohou také spočívat v poskytnutí známých biologicky aktivních látek novými způsoby. Tyto výhody zahrnují zvýšenou lipofilitu, přídatné účinky dvou biologicky aktivních látek, které nejsou normálně přítomné současně, a někdy synergické účinky těchto biologicky aktivních látek.

Vynález se týká spojení biologicky aktivních látek pomocí určitých vazebných molekul, které jsou zde dále detailně popsány, a syntézy řady sloučenin, z nichž některé jsou zcela nové samy o sobě, zatímco jiné jsou nové ve smyslu jejich užitečnosti v terapii a/nebo při udržení zdraví. Diskutují se tu však také sloučeniny používající

jiné vazebné molekuly, které nejsou v současné době nárokovány, a přímo spojené biologicky aktivní látky, které jsou popsány například v přihlášce EPA-0 393 920, která se týká mastných kyselin a antivirových látek, a v související přihlášce EP-95301315.8 (publikované jako EPA-0 675 103), která se týká mastných kyselin a nesteroidních protizánětlivých léčiv.

Dosavadní stav techniky

Koncepcím, které jsou uvedeny výše, nebyla věnována velká pozornost v publikovaných patentové a základní literatuře, ale nachází se zde materiál o určitých přírodních specifických diolových derivátech a nutričních a farmaceutických použitích určitých specifických esterů diolů. Dokumentem představujícím zdroj v základní literatuře je Bergelson a kol. [Biochim. Biophys. Acta, 116, 511 - 520 (1966)] popisující mimo jiné diestery 1,3-propandiolu o dlouhém řetězci. Je tu málo řečeno o kyselinové složce, ale dioleáty jsou popsány. V patentové literatuře navrhovány napodobeniny jedlých olejů navrhuje například Nabisc v přihláškách EPA-0 405 873 a EPA-0 405 874, které zahrnují estery kyseliny linolenové (tento termín představuje " α "-izomer, pokud není uvedeno jinak) a estery kyseliny arachidonové a, zřejmě, 1,4-butandiolu. Britský patent (Unilever) č. 2 161 477 (ekvivalentní EPA 0 161 114) se týká růstu a ekonomického zisku z rostlin při použití, mimo jiné esterů 1,3-propandiolu a kyseliny linolové a linolenové (opět bezpochybně α -izomeru). Protivředová léčiva na bázi esterů 2,3-butandiolu jsou popsána v přihlášce EPA-0 056 189 (SS Pharmaceutical Co.). Rozličné farmaceutické účinky esterů 1,3-propandiolu a mastných kyselin o krátkém řetězci jsou popsány v přihlášce EPA-0 018 342

(Sanofi). Poněkud vzdáleně, K. K. Terumo v přihlášce EPA-0 222 155 spojuje 5-fluoruracil s kyselinou α -linolenovou, kyselinou dihomog γ -linolenovou, nebo kyselinou ikosapentaenovou prostřednictvím skupiny -CH(R)-O-, kde R je methyl atd. jako, mimo jiné, protirakovinové prostředky.

Lipidové bariery

Mnoho léčiv působí na povrchu buněčných membrán tak, že se spojují s receptory na povrchu buněk, nebo alternativně jsou přiváděny do buněk specifickými transportními systémy. Avšak existuje řada léčiv, která přestože působí uvnitř buněk změnou jedné z mnoha různých funkcí, jako jsou funkce nukleové kyseliny, působení intracelulárních enzymů, nebo chování systémů jako lysosomů nebo mikrotubulárního systému, nejsou schopny účinně procházet do buňky. Nemusí existovat receptory a transportní systémy, se kterými se mohou vázat, nebo tyto systémy mohou přenášet léčivo do buňky rychlostí nižší, než je optimální. Obdobně léčiva mohou procházet intracelulárními membránami, jako jsou mitochondriální a nukleární membrány, rychlostí, která je nižší než optimální.

Existují jiné bariery bránící pohybu léčiv, které jsou považovány za důležité. Jedna ze zvláště důležitých je bariéra hematoencefalická, která má mnoho charakteristických znaků buněčné membrány. Je řada léčiv, u kterých jsou potíže při dosažení adekvátních koncentrací v mozku v důsledku této bariéry. Další je kůže: ještě před několika roky byla léčiva aplikována na kůži pouze za účelem působení na kůži. Avšak bylo zjištěno, že kůže může být vhodnou cestou pro dodání léčiv se systematickým účinkem do těla a jako důsledek toho je stále více a více sloučenin podáváno

různými technikami prostřednictvím náplastí.

Všechny tři typy bariér, buněčné membrány a intracelulární membrány, hematoencefalická bariéra a kůže mají důležitý společný znak v tom, jsou v zásadě složeny z lipidů. To znamená, že jsou neprůchodné pro primárně ve vodě rozpustná léčiva, jestliže se tato léčiva nemohou dostávat přes membránu pomocí receptoru nebo transportním systémem. Naproti tomu lipofilní látky jsou schopny procházet těmito bariérami daleko snadněji bez potřeby jakéhokoliv specifického receptoru nebo transportního systému.

Třídy biologicky aktivních látek, které vyžadují průchod přes lipidové bariéry

Léčiva, jejichž farmakokinetické chování může být zlepšeno zvýšením lipofility, uvedená podle způsobu vstupu jsou:

1. Vstup buňkou: léčiva pravděpodobně zvláště vhodná jsou ta, která primárně působí intracelulárně. Tato léčiva zahrnují:
 - a) všechna protizánětlivá léčiva, ať steroidní nebo nesteroidní;
 - b) všechna cytotoxická léčiva používaná při ošetření rakoviny;
 - c) všechna protivirová léčiva;
 - d) všechna jiná léčiva, která musí vstupovat do buněk, aby se dosáhlo optimálních účinků, zvláště léčiva, která působí na DNA nebo RNA, nebo na enzymy umístěné intracelulárně, nebo na sekundární systémy messengerů, nebo na mikrotubuly, mitochondrie, lysosomy nebo jiné intracelulární orgány;

e) steroidní hormony a jiné hormony, které působí intracelulárně, jako jsou estrogeny, progestiny, androgenní hormony a dehydroepiandrosteron.

2. Hematoencefalická bariéra: všechna léčiva působící na centrální nervové systémy budou mít svůj transport zlepšený tímto způsobem. Zahrnuje všechna léčiva používaná v psychiatrii, všechna léčiva používaná při cerebrálních infekcích u jakéhokoli organismu nebo u cerebrálního karcinomu a všechna jiná léčiva působící na nervové buňky jako antiepileptická léčiva a jiná léčiva působící na neurologické poruchy jako jsou roztroušená skleróza, amyotrofická laterální skleróza, Huntingtonova chorea a jiné.

3. Kůže: jako u hematoencefalické bariéry, všechna léčiva, u kterých může být požadováno proniknutí kůže k dosažení systémového účinku, budou těžit z jejich konverze na deriváty mastných kyselin.

Diskutovaný přístup je například aplikovatelný na aminokyseliny. Zvláště zajímavé jsou ty, u nichž se jeví, že hrají roli při regulaci buněčných funkcí, jakož i působí jako složky proteinů. Příklady zahrnují tryptofan (prekurzor 5-hydroxytryptaminu [5-HT], klíčový regulátor nervové a svalové funkce), fenylalanin (prekurzor katecholaminů) a arginin (regulátor syntézy oxidu dusnatého, který také hraje důležitou roli v řízení buněčných aktivit).

Obecné vlastnosti

Zde uváděné sloučeniny mají obecně kromě jejich lipofility mnoho výhod. Dvě jednotky dané mastné kyseliny

nebo dokonce jedna jednotka může být podávána ve formě, která je snadno zaváděna do těla ve formě orální, parenterální nebo lokální kompozice; která je velmi dobře tolerována bez souvisejících vedlejších účinků, například s volnými mastnými kyselinami; která není příliš stabilní k tomu, aby byla náležitě využita; která nemusí mít chirální centrum; a která je snadněji syntetizována než odpovídající triglyceridy se třemi připojenými jednotkami stejných mastných kyselin. Přestože triglyceridy jsou dobře tolerovány a dobře využívány, jsou méně vhodné než navrhované sloučeniny, protože se hůře syntetizují a mohou mít chirální centrum s řadou potenciálních isomerů. Navíc u triglyceridů mohou mastné kyseliny relativně snadno migrovat z jedné pozice do druhé za vytváření nových molekul, které nebyly přítomny v původním preparátu. To zřejmě způsobuje problémy, zvláště v souvislosti se schvalováním léčiv, kde taková nestabilita může být nepřijatelná.

Když mají být dodány dvě odlišné mastné kyseliny, k výše uvedeným výhodám přistupuje navíc možnost současného podávání dvou látek s různým biologickým účinkem v jedné molekule. Tím se lze vyhnout problémům při schvalování, které vzniknou v případě, že jsou dvě látky podávány jako oddělené sloučeniny, stejně jako otázkám, které vyvstanou s možnou přítomností chirálních center. Když jsou dvě léčiva podávána jako oddělené molekuly, schvalovací orgány běžně požadují, aby každé léčivo bylo zkoumáno samostatně, jakož i ve své kombinaci. Pokud jsou zkombinována v jedné molekule, je třeba studovat pouze jednu molekulu, což velmi sníží náklady na vývoj léčiva.

Pokud jsou přítomny jiné aktivní látky odlišné od

mastných kyselin, představuje to podobné výhody. Sloučeniny umožňují léčivům nebo jiným sloučeninám podávání ve formě relativně lipofilních sloučenin, které nejsou chirální (pokud nejsou léčiva nebo jiné sloučeniny samy chirální), které uvolňují aktivní složky relativně snadno a které jsou dobře tolerovány při orálním, lokálním nebo parenterálním podávání. Jejich lipofilita jim umožňuje, aby byly absorbovány částečně přes lymfatický systém, tedy bez průchodu játry; aby způsobovaly menší gastrointestinální podráždění než u mnoha sloučenin; a aby byl usnadněn transport léčiv a jiných přípravků přes lipofilní bariéry jako je kůže, buněčná membrána a hematoencefalická bariéra.

Existují důkazy, že kromě urychlení průchodu lipidickými barierami mohou nabýt mnohá léčiva zajímavé specifické vlastnosti, pokud se změní na lipofilnější. Tyto vlastnosti zahrnují prodloužení doby působení, snížení vedlejších účinků, zvláště pak gastrointestinálních, vyhnutí se prvotnímu metabolismu v játrech a, potenciálně, místně specifické podávání různých látek.

Deriváty mastných kyselin; účinky mastných kyselin

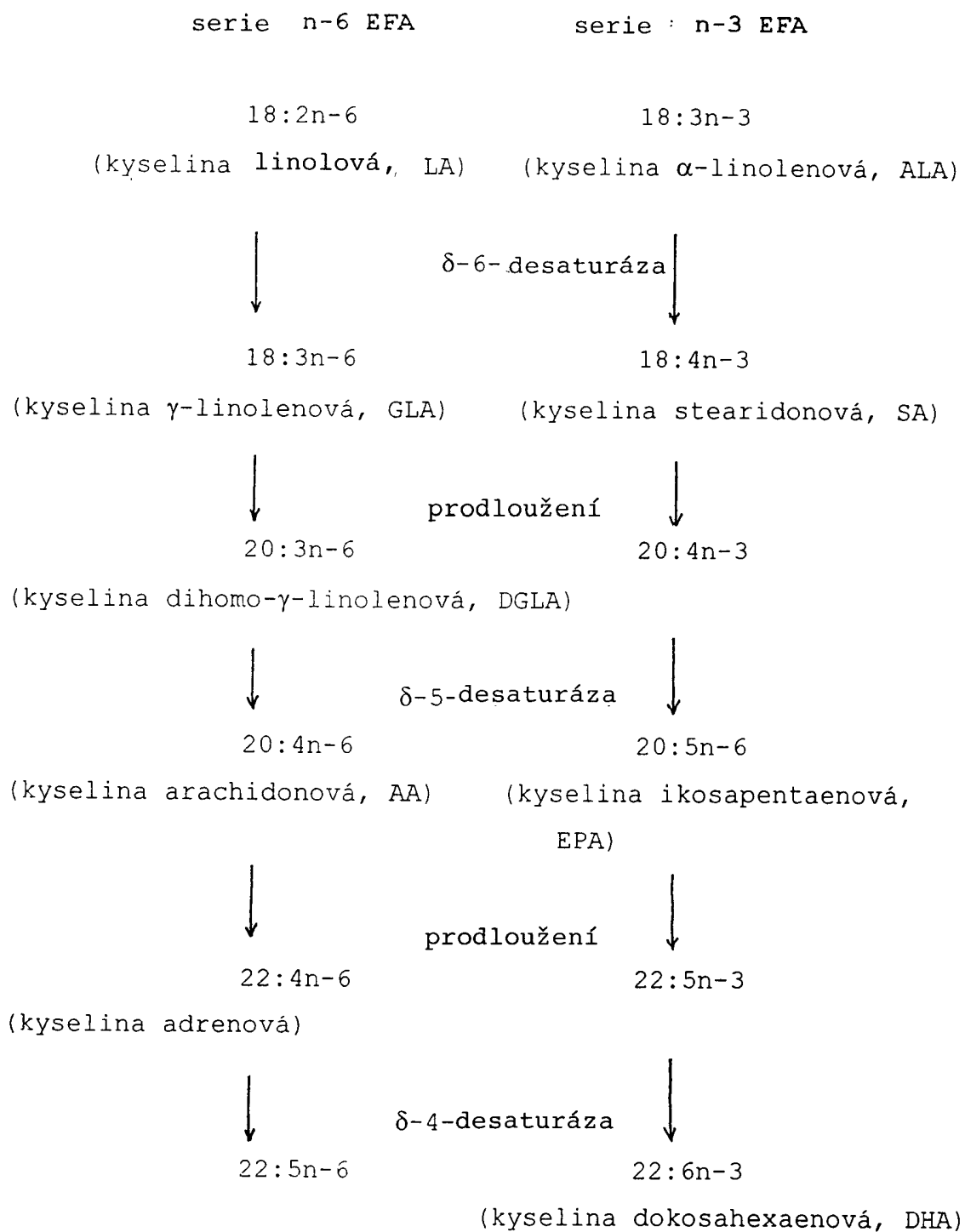
Transport aktivních látek přes lipidické membrány může být zlepšen jejich navázáním přímo nebo prostřednictvím mezičlánku na, zvláště, α -linolenovou kyselinu (GLA) nebo dihomog α -linolenovou kyselinu (DGLA), dvě mastné kyseliny, které samy o sobě mají řadu žádoucích účinků. Tyto vazby také umožňují biologicky aktivní látka být spolu dodávány ve stejné molekule s mastnými kyselinami, které samy o sobě mají žádoucí účinky, a to nehledě na výhody při transportu. Mohou se použít i jiné mastné kyseliny, jako jsou jakékoli esenciální mastné kyseliny (EFAs) a zvláště

dvanáct přírodních kyselin n-6 a n-3 série EFAs (obrázek 1). Z těchto dvanácti esenciálních mastných kyselin jsou zvláště zajímavé kyseliny arachidonová, adrenová, stearidonová, ikosapentaenová a dokosahexaenová, protože mají samy o sobě žádoucí účinky. Navíc je možno použít jakékoli mastné kyseliny, výhodně mastné kyseliny obsahující 12 až 30 atomů uhlíku nebo 16 až 30 atomů uhlíku a výhodně alespoň se dvěma cis- nebo trans-dvojnými vazbami uhlík-uhlík. Lze použít formu mastné kyseliny nebo odpovídajícího alifatického alkoholu. Konjugované kyseliny linolová a kolumbinová jsou příklady mastných kyselin, které samy o sobě mají hodnotné vlastnosti a jsou pravděpodobně zvláště vhodné k použití. Odkazy na mastné kyseliny je proto třeba zde chápat jako na obě formy, s výjimkou toho, když je zvláště diskutována chemická struktura jedné nebo druhé. Výhodné vlastnosti GLA a DGLA je však činí zvláště cennými pro tento účel.

Esenciální mastné kyseliny, které jsou v podstatě všechny v cis-konfiguraci jsou systematicky pojmenovány jako deriváty odpovídající oktadekanové, ikosanové nebo dokosanové kyseliny, například z,z-oktadeka-9,12-dienová kyselina nebo z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenová kyselina, ale je vhodné numerické určení založené na počtu atomů uhlíku, počtu center nenasycenosti a počtu atomů uhlíku od konce řetězce k místu, kde nenasycenost začíná, jako třeba 18:2n-6 nebo 22:6n-3. V některých případech jsou jako triviální názvy také používána počáteční písmena a zkrácené formy jmen, například EPA u ikosapentaenové kyseliny.

12.05.98

Obrázek 1



GLA a DGLA

U GLA a DGLA bylo specificky dokázáno, že mají protizánětlivé účinky, že snižují krevní tlak, inhibují agregaci krevních destiček, snižují hladiny cholesterolu, inhibují růst rakovinných buněk, snižují dyskinetické pohyby, zmírňují bolest na prsou, zlepšují absorpci vápníku a zvyšují jeho ukládání v kosti, snižují škodlivé účinky ionizujícího záření, léčí různé psychické choroby, způsobují vazodilataci, zlepšují funkci ledvin, léčí diabetické komplikace, rozšiřují cévy a tak dále. Aktivní látky napojené na GLA a DGLA se stanou proto nejen více lipofilními, se zvýšenou schopností procházet všemi membránami, kůží a hematoencefalickou bariérou, ale také pravděpodobně budou vykazovat nové a další terapeutické účinky. Sloučeniny tvořené mastnými kyselinami tak mohou být vzájemně se podporující dvoučlenné prekurzory proléčiva (pokud jsou přímo spojena) nebo vzájemně se podporující tříčlenné prekurzory léčiva (pokud jsou spojena spojovníkem).

Jiné mastné kyseliny, které budou pravděpodobně mít zvláštní cenu v tomto kontextu, jsou kyselina arachidonová a kyselina dokosaheptaenová, které jsou hlavními složkami všech buněčných membrán; adrenová kyselina; a stearidonová kyselina a ikosapentaenová kyselina, které mají řadu vhodných vlastností, které jsou podobné těm, které mají GLA a DGLA. Mastné kyseliny, které nejsou zahrnuty v mastných kyselinách uvedených na obrázku 1, které jsou zvláště zajímavé, jsou konjugovaná kyselina linolová (cLA) a kolumbinová kyselina (CA). cLA má řadu zajímavých účinků při léčení a prevenci rakoviny, v podpoře růstu zvláště tkání obsahujících proteiny, při prevenci a léčbě

kardiovaskulárních chorob a jako antioxidant. CA má mnoho vlastností esenciálních mastných kyselin.

Třídy aktivních látek, které mají vzájemnou účinnost s biologicky aktivními mastnými kyselinami

Druhy aktivních látek, které mají být začleněny do sloučenin, jak je zde uvedeno, mohou být rozděleny na:

- a) Léčiva zahrnující antibiotika, antiprotozoa, antipsychotika, antidepresiva a NSAID a sloučeniny používané při ošetření kardiovaskulárních, respiračních, dermatologických, psychických, neurologických, renálních, muskulárních, gastrointestinálních, reprodukčních a jiných nemocí a rakoviny.
- b) Hormony.
- c) Aminokyseliny.
- d) Vitaminy, zvláště skupiny B a jiné esenciální nutriční látky.
- e) Cytokiny a peptidy.
- f) Neuromediátory a prekurzory neuromediátorů.
- g) Skupiny fosfolipidů jako je inositol, cholin, serin a ethanolamin, které mohou být spojeny přímo nebo prostřednictvím fosfátové části.
- h) Aromatické aminokyseliny, jako je kyselina fenyloctová, fenylmásečná a skořicová, které jsou zvláště cenné při léčení rakoviny.

Účinnost

Kombinace terapeutického účinku léčiva s terapeutickým účinkem mastné kyseliny může být uvedena na příkladech:

- a) Psychotropní léčiva mohou být napojena na mastné kyseliny jako GLA, DGLA, kyselina arachidonová,

ikosapentaenová nebo dokosapentaenová, které hrají důležitou roli ve funkci mozku, a čímž se poskytuje dvojí terapeutický účinek.

b) Léčiva používaná pro léčení kardiovaskulární choroby mohou být spojena s mastnou kyselinou, která je také platná při tomto léčení, jako je kyselina

ikosapentaenová, která snižuje hladiny triglyceridů a inhibuje agregaci krevních destiček, nebo GLA nebo DGLA, které snižují hladiny cholesterolu a mají vazodilatační účinek, nebo arachidonová kyselina, která představuje silné činidlo snižující cholesterol, nebo DHA, která má antiarytmické vlastnosti.

c) Léčiva používaná při léčení jakékoli formy zánětu mohou být napojena na mastnou kyselinu jako je kyselina γ -linolenová, dihomog γ -linolenová nebo kyselina ikosapentaenová nebo kyselina dokosaheptaenová, které mají také protizánětlivý účinek.

d) Léčiva používaná v ošetřování osteoporózy mohou být napojena na GLA nebo DGLA, které zvyšují začleňování vápníku do kostí, nebo na EPA nebo DHA, které snižují vylučování vápníku močovým vylučovacím systémem.

e) Léčiva používaná u kožních chorob mohou být napojena na GLA nebo DGLA, které mají protizánětlivé účinky na kůži.

f) Léčiva používaná u rakoviny mohou být napojena na GLA, DGLA, kyselinu arachidonovou, EPA nebo DHA, které mají protirakovinné účinky samy o sobě a které mohou zrušit rezistenci vůči protirakovinným léčivům.

Koncepce aplikované na esenciální mastné kyseliny jako biologicky aktivní látky

Esenciální mastné kyseliny (EFAs) zahrnují, jak již bylo zmíněno, a jak je o nich dobře známo, sérii dvanácti

sloučenin. Přestože linolová kyselina, základní sloučenina n-6 série, a kyselina α -linolenová, základní sloučenina n-3 série, jsou hlavními zástupci EFAs v potravě, tyto látky jako takové hrají relativně minoritní role v těle. Aby byly zcela užitečné pro tělo, musí být tyto základní sloučeniny metabolizovány na sloučeniny s delším řetězcem a více nenasycené sloučeniny. Co se týče kvantity, jak se usuzuje podle jejich úrovní v buněčných membránách a jiných reakcích lipidů, jsou hlavními metabolity n-6 série kyselina dihomu- γ -linolenová (DGLA) a arachidonová (AA), zatímco hlavními metabolity n-3 série jsou kyselina ikosapentaenová (EPA) a dokosaheptaenová (DHA). DGLA, AA, EPA a DHA jsou důležitými složkami většiny lipidů v těle. Stejně jako jsou důležité samy o sobě, mohou také poskytovat široké rozmezí kyslíkatých derivátů, ikosanoidů, včetně prostaglandinů, leukotrienů a jiných sloučenin. Mastné kyseliny, které mají pravděpodobně zvláštní hodnotu při léčení, jsou DGLA, AA, EPA a DHA, spolu s GLA, prekurzorem DGLA, stearidonovou kyselinou (SA), prekurzorem EPA, a DPA (22:5n-3), prekurzorem DHA, a adrenovou kyselinou.

Dále existují mastné kyseliny jako je kyselina olejová, parinarová a kolumbinová, které nejsou EFAs, ale mají v těle výrazné účinky. Jednou z nejzajímavějších z nich je konjugovaná kyselina linolová, o které byla zmínka dříve, a která má řadu žádoucích účinků.

Obvykle se soudilo, jak ve výživě, tak v terapii chorob, že je dostačující dodávat kyseliny linolovou a α -linolenovou a o zbytek se postará vlastní metabolismus v těle. Nyní se široce přijímá názor, že to není pravda. Různé choroby mohou mít různé abnormální schéma EFAs a díky

problémům v metabolismu pak nemohou být jednoduše napraveny podáváním kyseliny linolové a α -linolenové. V mnoha situacích je pak vhodné poskytnout zvýšená množství buď jedné z dalších EFAs nebo dodávat dvě nebo více EFAs současně. Zatímco EFAs mohou být dodávány v různých formách a v různých směsích, je vhodné jak ve výživě, tak v lékařském ošetření dodávat mastné kyseliny jako konkrétní molekuly. Stejně tak v různých situacích může být žádoucí dát EFA nebo jinou mastnou kyselinu ve spojení s amino-kyselinou, vitamínem, léčivem nebo jinou molekulou, která má sama o sobě žádané vlastnosti.

Až dosud bylo navrhováno podávání dvou mastných kyselin současně u konkrétních triglyceridů, následující po přirozeném výskytu esenciálních mastných kyselin ve formě triglyceridu. Avšak triglyceridy, kromě symetrických kolem uhlíku v poloze 2, jsou chirální a tento fakt ve spojení s migrací acylu mezi α a β pozicemi činí ze syntézy specifických triglyceridů vážný problém. Tato migrace může probíhat po syntéze, čímž se vytváří zvláštní problémy v kontextu schvalování léčiv. Nedostatek specifity, v případě, že jsou dvě mastné kyseliny přítomny ve stejné molekule triglyceridu, způsobuje mnoho problémů v syntéze, farmakologii, formulaci a stabilitě. Navíc mohou mít triglyceridy obtížnou a pomalou syntézu. Při zpracování za podobných podmínek mohou být deriváty propandiolu vyrobeny mnohem rychleji.

Pro účely běžného podávání různých mastných kyselin současně, nebo jednotlivých mastných kyselin ve vysokých množstvích v dobře tolerovatelné formě, je tak žádoucí použití esterů diolů.

Chemická povaha biologicky aktivních látek, které mohou být derivatizovány podle tohoto vynálezu

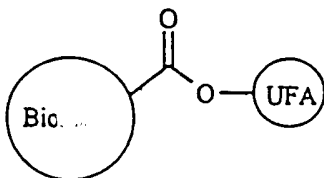
Tato část popisu pokrývá biologicky aktivní deriváty mastných kyselin (nebo alifatických alkoholů) s přístupnou karboxylovou, alkoholovou nebo aminovou skupinou, takže se tvoří jednoduchá, dobře definovaná chemická jednotka. Spojení může být přímé, takže poskytuje dvousložkové sloučeniny, nebo může být prostorově uspořádané s vhodnou spojovací skupinou, což dává trojsložkové sloučeniny, s ohledem na počet částí, na které se sloučeniny dělí.

Třídy biologicky aktivních látek podle chemické struktury

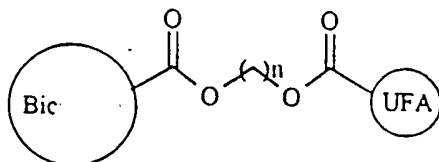
Mezi třídami sloučenin jsou ty, které jsou uvedeny níže, kde n je obvykle 1 až 3. Zde nárokové látky zahrnují diestery třídy a)ii); n = 3. Také jsou zde nárokovány fosfátové estery třídy b)iv); n = 3. Látky, kde n je větší nebo menší, nebo kde vazby nejsou esterovými vazbami, mohou mít cenu z obdobných důvodů a jsou popsány, ale z větší části ne nárokovány.

a) Biologicky aktivní látky s volnou karboxylovou skupinou
- tyto látky mohou být derivatizovány následovně

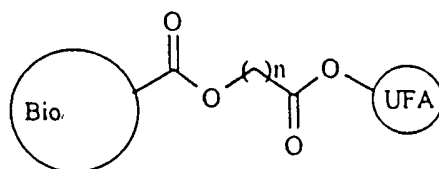
i) esterovou vazbou s nenasyceným alifatickým alkoholem (UFA)



ii) esterovou vazbou s ω -hydroxyalkylesterem nenasycené mastné kyseliny

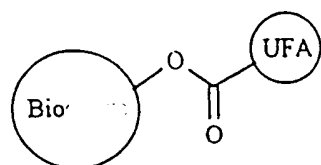


iii) esterovou vazbou s ω -hydroxyalkylkarboxylesterem nenasyceného alifatického alkoholu



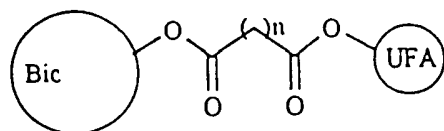
b) biologicky aktivní látky s volnou hydroxylovou skupinou
- tyto látky mohou být derivatizovány následovně:

i) esterovou vazbou s nenasycenou mastnou kyselinou

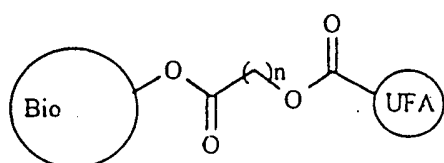


ii) esterovou vazbou s ω -karboxyalkylkarboxyesterem nenasyceného alifatického alkoholu

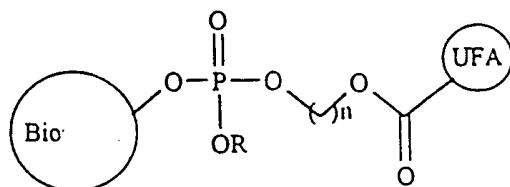
12.05.98



iii) esterovou vazbou s ω -karboxyalkylesterem nenasycené mastné kyseliny



iv) fosfátovou esterovou vazbou s ω -hydroxyalkylesterem nenasycené mastné kyseliny

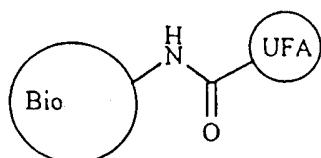


R = H, CH₃ nebo kationtový protiion

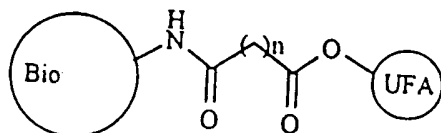
c) biologicky aktivní látky s volnou aminovou skupinou - tyto látky mohou být derivatizovány následovně:

i) amidovou vazbou s esenciální mastnou kyselinou

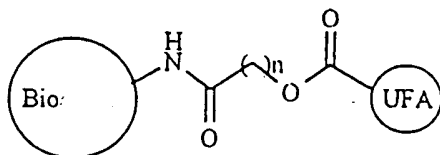
12.05.98



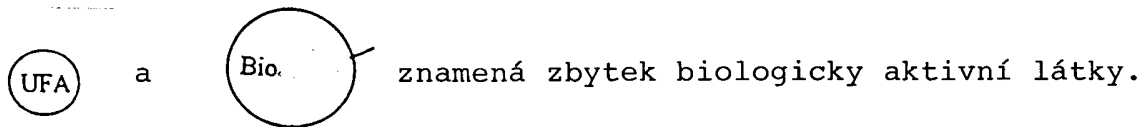
ii) amidovou vazbou s ω -karboxylakylkarboxyesterem esenciálního alifatického alkoholu



iii) amidovou vazbou s ω -karboxylkylesterem esenciální mastné kyseliny



Ve všech výše uvedených kategoriích, kde n je výhodně 1 až 3, je uhlíkový řetězec nenasycené mastné kyseliny nebo nenasyceného alifatického alkoholu představován



Ve všech těchto kategoriích představují pojmy "nenasycená mastná kyselina" (a odvozený "nenasycený alifatický alkohol") člena skupiny zahrnující kyselinu olejovou (a oleoylalkohol) a jakoukoli mastnou kyselinu (nebo odpovídající alifatický alkohol) se dvěma nebo více cis-

nebo trans-dvojnými vazbami. Avšak mastnými kyselinami, které mají pravděpodobně největší cenu v tomto kontextu, jsou esenciální mastné kyseliny uvedené na obrázku 1 a zvláště pak GLA, DGLA, AA, SA, EPA a DHA. Pro konkrétní účely mohou mít zvláště velký význam konjugovaná kyselina linolová a kolumbinová.

Obecná diskuse o syntéze

Jednotlivé mastné kyseliny mohou být získány přečištěním z přírodních živočišných, rostlinných nebo mikrobiálních zdrojů, nebo mohou být chemicky syntetizovány pomocí metod, které jsou známy odborníkovi v oboru nebo dále uvedenými.

Jednotlivé alifatické alkoholy mohou být připraveny chemickou redukcí mastných kyselin uvedených výše pomocí metod, které jsou odborníkovi v oboru známy nebo dále uvedenými.

Derivatizace biologicky aktivních látek v třídách a), b) a c) [podtřídy ii) a iii)] vyžaduje tvorbu jedné nebo více esterových vazeb. Tento chemický postup může být dosažen jakoukoli vhodnou metodou syntézy esterů a zvláště:

- a) reakcí alkoholu s chloridem kyseliny, anhydridem kyseliny nebo vhodně aktivovaným esterem s nebo bez přítomnosti organické terciální báze, například pyridinu, ve vhodném inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, při teplotě mezi 0 a 120 °C,
- b) reakcí alkoholu s kyselinou nebo alkylesterem kyseliny o krátké nebo střední délce řetězce v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru, například 4-toluensulfonové

kyseliny, s nebo bez vhodného inertního rozpouštědla, například toluenu, při teplotě mezi 50 a 180 °C tak, že je odstraňována voda vznikající při reakci, například za vakua,

c) reakcí alkoholu s kyselinou v přítomnosti kondenzačního činidla, například 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu, v nebo bez přítomnosti vhodné organické terciální báze, například 4-(N,N-dimethylaminopyridinu), v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, při teplotě mezi 0 a 50 °C,

d) reakcí alkoholu s kyselinou nebo alkylesterem kyseliny o krátké nebo střední délce řetězce, nebo aktivovaným esterem kyseliny, například vinylesterem, v přítomnosti enzymu hydrolázy, například vepřové jaterní esterázy, v nebo bez přítomnosti vhodného rozpouštědla, například hexanu, při teplotách mezi 20 a 80 °C za takových podmínek, že je odstraňována voda nebo alkohol nebo aldehydový vedlejší produkt, například za vakua,

e) reakcí kyseliny s vhodným derivátem alkoholu, například jodidem, v nebo bez přítomnosti vhodné báze, například uhličitanu draselného, ve vhodném inertním rozpouštědle, například dimethylformamidu, při teplotě mezi 0 a 180 °C,

f) reakcí alkoholu s alkylesterem kyseliny o krátké nebo střední délce řetězce, v přítomnosti katalytického množství alkoxidu typu M^+OY^- , kde M je alkalický kov nebo kov alkalické zeminy, například sodík, Y je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která může být rozvětvená, nerozvětvená, nasycená nebo nenasycená, v nebo bez přítomnosti vhodného rozpouštědla, například toluenu, při teplotách mezi 50 a 180 °C tak, že je odstraňován nižší alkohol obecného vzorce HOY z reakční směsi, například za vakua.

12.05.98

Derivatizace biologicky aktivních látek třídy c) vyžaduje tvorbu amidové vazby. Toho může být dosaženo jakoukoli vhodnou metodou syntézy amidů a to zvláště:

- g) reakcí aminu s chloridem kyseliny, anhydridem kyseliny nebo vhodně aktivovaným esterem v nebo bez přítomnosti organické terciální báze, například pyridinu, ve vhodném inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, při teplotě mezi 0 a 120 °C,
- h) reakcí aminu s kyselinou v přítomnosti kondenzačního činidla, například 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu, v nebo bez přítomnosti vhodné organické terciální báze, například 4-(N,N-dimethylaminopyridinu), v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, při teplotě mezi 0 a 50 °C,
- i) reakcí aminu s kyselinou nebo alkylesterem kyseliny o krátké nebo střední délce řetězce, nebo aktivovaným esterem kyseliny, například vinylesterem, v přítomnosti enzymu hydrolázy, například vepřové jaterní esterázy, v nebo bez přítomnosti vhodného rozpouštědla, například hexanu, při teplotách mezi 20 a 80 °C za takových podmínek, že voda nebo alkoholový nebo aldehydový vedlejší produkt je odstraňován, například za vakua.

Derivatizace biologicky aktivních látek v třídě b) iv) vyžaduje tvorbu fosfátových esterových vazeb. Tento chemický proces lze dosáhnout jakýmkoli vhodným způsobem syntézy fosfátového esteru a to zvláště:

- j) reakcí alkoholu (například UFA, 3-hydroxypropylesteru) s vhodným aktivovaným fosfátovým derivátem (například POCl_3) s terciární bází (například Et_3N) ve vhodném rozpouštědle (například tetrahydrofuran) při teplotě nižší než 10 °C za vzniku surového fosfordichloridátu. To je následováno reakcí alkoholu, (například α -tokoferolu) se surovým fosfordichloridátem s terciární bází (například Et_3N) ve vhodném rozpouštědle

(například tetrahydrofuran) při přibližně teplotě místnosti za vzniku surového fosforchloridátu. Tento může být hydrolyzován (například přidavkem vody a Et_3N) za vzniku fosfodiesteru. Alternativně přidavek methanolu poskytuje fosfotriester, který může být demethylován použitím vhodného nukleofilu (například bromidu lithného) ve vhodném rozpouštědle (například methylethylketonu) za vzniku fosfodiesteru, k) reakcí fosfomonoesteru (například fosfátu UFA, 3-hydroxypropylesteru) s alkoholem (například cholinem) v přítomnosti kondenzačního činidla (například 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu) ve vhodném rozpouštědle při vhodné teplotě, 1) transfosfatidylační reakcí 2-deoxy-2-lysofosfatidylcholinu s primárním nebo sekundárním alkoholem katalyzovaná fosfolipázou D.

Obecně závisí samozřejmě chemismus na povaze sloučenin, které se mají vázat, a na tom, zda vazby jsou přímé nebo nepřímé. Například páry mastných kyselin mohou být vázány přímo jako estery mastné kyseliny a alifatického alkoholu nebo jako anhydridy, a jestliže jsou použity diolové linkery, etherové vazby k alifatickým alkoholům jsou alternativou k obecněji běžnějším esterovým vazbám k mastným kyselinám jako takovým. Ve všech případech mohou být vazby opět samy o sobě známé v oboru chemie.

Příklady párů aktivních látek, které mohou být vázány buď přímo nebo prostřednictvím spojovníku, zvláště vazby 1,3-propandiolem

Dále uvedené příklady párů aktivních sloučenin a výsledných uvedených sloučenin jsou podle znalostí majitele patentu převážně nové. Pokud tomu tak je, představují část

vynálezu jako nové chemické jednotky, stejně jako je nové jejich použití při ošetření nebo prevenci choroby, ať už je přímo nárokováno či nikoli.

Mastné kyseliny

GLA-OA (OA = kyselina olejová), GLA-GLA, EPA-EPA, GLA-EPA, GLA-DHA, AA-DHA, AA-EPA, GLA-AA, GLA-SA, SA-DHA, AA-SA, DGLA-DGLA, DGLA-GLA, DGLA-SA, DGLA-AA, DGLA-EPA, DGLA-DHA, AA-AA, EPA-SA, EPA-DHA, DHA-DHA, cLA-cLA, cLA-GLA, cLA-DGLA, cLA-AA, cLA-SA, cLA-EPA, cLA-DHA, CA-CA, CA-GLA, CA-DGLA, CA-AA, CA-SA, CA-EPA, CA-DHA.

Vitaminy

GLA-niacin, GLA-retinová kyselina, GLA-retinol, GLA-pyridoxal, di-GLA-pyridoxin, di-EPA-pyridoxal a obecně jakákoli z například GLA, DGLA, AA, SA, EPA nebo DHA s jakýmkoli vitaminem zahrnujícím kyselinu askorbovou, vitamin D a jeho deriváty a analogy, vitamin E a jeho deriváty a analogy, vitamin K a jeho deriváty a analogy, vitamin B₁ (thiamin), vitamin B₂ (ribofalvin), kyselinu listovou a příbuzné pteriny, vitamin B₁₂, biotin a kyselinu pantothenovou.

Aminokyseliny

GLA-tryptofan, GLA-prolin, GLA-arginin, GLA- nebo DHA-fenylalanin, GLA-GABA, GLA-aminolevulová kyselina a obecně jakákoli z například GLA, DGLA, AA, SA, EPA nebo DHA s jakoukoli přírodní aminokyselinou nebo příbuznou sloučeninou jako je taurin a karnitin.

Aromatické kyseliny

GLA-fenylmáselná kyselina, GLA-fenyloctová kyselina, GLA-trans-skořicová kyselina a obecně jakákoli například GLA, DGLA, AA, SA, EPA nebo DHA s jakoukoli arylalkanovou nebo arylalkenovou kyselinou.

Steroidy

GLA-hydrokortison, GLA-estradiol, GLA- a DHA-dehydroepiandrosteron a obecně jakákoli z například GLA, DGLA, AA, SA, EPA nebo DHA s jakýmkoli přírodním nebo syntetickým steroidem, jako je jakýkoli estrogen, jakýkoli progestin, jakýkoli adrenální steroid a jakýkoli protizánětlivý steroid, zvláště betamethason, prednison, prednisolon, triamcinolon, budesonid, clobetasol, beclomethason a jiné příbuzné steroidy.

Antioxidanty

GLA-kyselina lipoová, DHA-kyselina lipoová, GLA-tokoferol, di-GLA-3,3'-thiodipropionová kyselina a obecně jakákoli z například GLA, DGLA, AA, SA, EPA nebo DHA s jakýmkoli přírodním nebo syntetickým antioxidantem, se kterým mohou být chemicky vázány. To zahrnuje fenolické antioxidanty (například eugenol, kyselina karnosová, kyselina kofeinová, BHT, kyselina gallová, tokoferoly, tokotrienoly a flavonoidové antioxidanty (například myricetin, fisetin)), polyeny (například kyselina retinová), nenasycené steroly (například Δ^5 -avenosterol), organosírné sloučeniny (například allicin), terpeny (například geraniol, kyselina abietová) a aminokyselinové antioxidanty (například cystein, karnosin).

Léčiva

GLA a indomethacin, ibuprofen, fluoxetin, ampicilin, penicilin V, sulindac, kyselina salicylová, metronidazol, flufenazin, dapson, tranylcypromin, acetylkarnitin, haloperidol, mepacrin, chloroquin, penicilin, tetracyklin, pravastatin, bisfosfonáty jako je kyselina efidronová, kyselina pamidronová a kyselina klordronová a jejich sodné soli, adenosylsukcinát a adenylsuskcinát a příbuzné sloučeniny a prostředky používané jako kontrastní média pro rentgenové vyšetření a obecně jakákoli z například GLA, DGLA, AA, SA, EPA nebo DHA s jakýmkoli léčivem, zvláště jakýmkoli léčivem používaným při léčení infekcí, zánětlivých chorob zahrnujících různé formy arthritidy, rakoviny, kardiovaskulárních, respiračních, dermatologických, psychických, neurologických, muskulárních, renálních, gastrointestinálních reprodukčních a jiných chorob.

Koncepty aplikované na NSAIDs; vykázané účinnosti

Jako zvláštní případ diskutovaných konceptů byly připraveny deriváty různých nesteroidních protizánětlivých léčiv (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs) a zvláště ester indomethacinu a GLA. O indomethacinu jako nesteroidním protizánětlivém léčivu se předpokládá, že má primární intracelulární mechanismus účinnosti pomocí inhibice enzymu cyklooxygenázy, která konvertuje kyselinu arachidonovou na prozánětlivé metabolity prostaglandinu.

Ví se, že indomethacin proniká buňkami velmi špatně a tak musí být podáván v relativně vysokých dávkách, které mají za následek vedlejší účinky, proto byla srovnávána

schopnost procházet buňkami u indomethacin-GLA a samotného indomethacinu za použití normální fibroblastové linie, prsní rakovinné linie a maligní melanomové linie.

Výsledky jsou uvedeny v EPA-0 675 103 a ukazují, že u všech buněčných linií jsou intracelulární koncentrace indomethacinu po inkubaci s indomethacinem velmi nízké a většinou detekované pouze ve stopových množstvích. Naproti tomu, a to opět u všech buněčných linií, inkubace s indomethacin-GLA poskytuje velmi podstatná množství jak indomethacin-GLA, tak volného indomethacinu nalézající se uvnitř buněk. Tyto výsledky ukazují jednoznačně, že ester GLA a indomethacinu proniká účinně buňkami, poté je deesterifikován intracelulárně, čímž se získá volný indomethacin, a že s ohledem na mnoho podobností mezi buněčnou membránovou bariérou a hematoencefalickou a kožní bariérou, bude indomethacin-GLA také účinný při urychlení pronikání indomethacinu přes tyto bariéry. Toto pronikání a rozštěpení pro uvolnění aktivních látek se předpokládá u všech zde uvedených sloučenin.

Podstata vynálezu: Předkládaný vynález, jak je nárokován

Znaky vynálezu jsou uvedeny v nárocích, hlavní nárok se týká sloučenin pro použití při terapii, přičemž zbytek 1,3-propandiolu tvoří vazbu mezi zbytky R^1 a R^2 , kde R^1 je acylová skupina nebo skupina mastného alkoholu odvozeného od mastné kyseliny obsahující 12 až 30 atomů uhlíku, výhodně 16 až 30 atomů uhlíku, výhodně se dvěma nebo více cis nebo trans dvojnými vazbami, a R^2 je vodík nebo acylová skupina nebo skupina odvozená od alifatického alkoholu stejná nebo odlišná od R^1 , nebo jakýkoli jiný zbytek nutriční látky, léčiva nebo jiné biologicky aktivní látky.

12.05.98

Sloučeninami budou obecně aktivní látky nesoucí acidickou funkční skupinu esterifikovanou přímo zbytkem diolu, ale například u alifatického alkoholu nebo jiné aktivní látky nesoucí hydroxylové funkční skupiny, může být vložen mezi skupinu R^1 a/nebo R^2 a zbytek 1,3-propandiolu fosfát, sukcinát nebo jiná difunkční kyselá skupina, zvláště když R^2 je zbytek nutriční látky, léčiva nebo jiné biologicky aktivní látky s hydroxylovou nebo aminovou funkční skupinou.

Vynález je také níže popsán do širší míry, která se týká širokého rozmezí aktivních látek uvolnitelných v těle.

Zatímco přímé vazby biologicky aktivních látek a mastných kyselin (třídy a) [i], b) [i] a c) [i] jsou popsány výše, tento vynález se týká v první řadě třídy a) [ii], $n = 3$, přičemž biologicky aktivní látky, které mohou být samy o sobě mastné kyseliny, jsou spojeny s mastnými kyselinami jako diestery 1,3-propandiolu, a třídy b) (iv), $n = 3$, přičemž biologicky aktivní látky, které mohou být samotné alifatické alkoholy nebo 3-hydroxypropylestery mastných kyselin, jsou spojeny fosfátovou vazbou s monoesterem mastné kyseliny a 1,3-propandiolu. Tento diol může být také považován za 2-deoxyglycerol a odpovídající diestery za 2-deoxy-1,3-diglyceridy. Sloučeniny v třídě b) iv), $n = 3$, jsou také založeny na 1,3-propandiolu a mohou být považovány za 2-deoxy-2-lysofosfolipidy. Zde uvedené sloučeniny jsou téměř všechny nové chemické jednotky nebo alespoň nikdy předtím nebyly použity při ošetření chorob zvířat nebo lidí.

Jako sloučenina je diol použitý jako spojovník široce popsán v literatuře mezi mnoha jinými dioly, avšak majitelé tohoto patentu zjistili, že jeho použití při terapii ve formě diesteru esenciální mastné kyseliny nebo jako sloučenina s esenciální mastnou kyselinou v jedné pozici a biologicky aktivní látkou (kterou není esenciální mastná kyselina) v druhé, je jednak nepopsané a jednak zvláště významné. Poskytuje výhodnou cestu pro poskytnutí jedné mastné kyseliny jako monoesteru nebo diesteru, pokud je požadována zcela definovaná sloučenina, neboť zde není přítomno ani žádné chirální centrum jako je v glycerol-1(3)-monoesterech a v diglyceridech (α , β a 1,3, kde mastná kyselina v pozici 1 je odlišná od té v pozici 3), ani neexistují prostorové izomery. Navíc nehledě k podávání individuálních kyselin, tyto mono- a diestery mohou být cenné ve farmaceutické kompozici jako emulgátory. Struktura 1,3-propandiolu je blízká glycerolu přírodních triglyceridů a představuje účinný a bezpečný dodávací systém. Navíc umožňuje snadnou a jednoznačnou syntézu definovaných sloučenin bez problému migrace acylů vyskytující se u triglyceridů a bez komplikací s optickými izomery. Majitelé tohoto patentu například dokázali, že intravenózní infuze a orální podávání emulze diesteru 1,3-propandiolu a GLA/EPA vede in vivo k rychlému uvolňování volné GLA a EPA a dalšímu metabolismu GLA na AA a EPA na DHA. Podobně bylo ukázáno u diesterů GLA-GLA a EPA-EPA a diesterů niacin-GLA a indomethacin-GLA, že jsou absorbovány po orálním podávání a uvolňují své aktivní složky.

Navíc, pokud si jsou majitelé patentu vědomi, všechny sloučeniny odvozené od 1,3-propandiolu uvedené výše (odpovídá stranám 17, 18 a 19 publikovaného podání PCT/GB96/01053, WO 96/34846) jsou nové sloučeniny, které

nebyly dosud popsány. Specifické dioly dvou uvedených mastných kyselin a dioly, kde jsou přítomny mastné kyseliny vybrané ze skupiny obsahující GLA, DGLA, AA, SA, EPA, DHA cLA a CA v jedné pozici a v druhé pozici je vitamin, aminokyselina, aromatická kyselina, steroid, antioxidant nebo jiné léčivo, jsou nové látky.

Diestery mastných kyselin mají široké rozmezí možných použití. Mohou být použity jako farmaceutické prostředky pro léčení nebo prevenci chorob, ve kterých byly identifikovány abnormality mastných kyselin. Mohou být přidány do jídel nebo přidány do nutričních doplňků nebo užity jako nutriční doplňky pro ty, kteří vyžadují konkrétní mastnou kyselinu pro léčení nebo prevenci chorob. Mohou také být použity v jídlech nebo farmaceutických prostředcích pro veterinární použití. Mohou být dále použity pro péči o pleť.

Tento vynález poskytuje tyto výhody nebo různé aspekty včetně těch, které jsou obsaženy v dále uvedených nárocích:

- i) Přijatelnou a bezpečnou cestu podávání, pro terapeutické nebo nutriční účely, jedné nebo dvou složek nenasycených mastných kyselin, nebo jedné nenasycené masné kyseliny a jedné biologicky aktivní látky, kterou není mastná kyselina.

- ii) Derivát biologicky aktivní látky k překonání lipidických membrán v těle k vykázání své aktivity ať při vstupu do buňky, tak při průchodu kůží, hematoencefalickou nebo jinou bariérou, prostřednictvím spojení 1,3-propandiolu a esenciální mastné kyseliny přírodních serií n-6 nebo n-3 a zvláště GLA nebo DGLA, AA, SA, EPA nebo DHA nebo příbuzných mastných kyselin cLA nebo CA.

- iii) Derivát mastné kyseliny a léčiva takový, že léčivo a

mastná kyselina jsou vzájemně účinné.

iv) Způsob zlepšení transportu léčiva přes lipidické membrány v těle, který je charakterizován podáváním léčiva ve výše uvedené formě.

v) Způsob výroby farmaceutického prostředku pro zlepšenou terapii zahrnující transport léčiva přes lipidické membrány v těle, který je charakterizován začleněním léčiva ve výše uvedené formě do farmaceutického prostředku.

vi) Způsob výroby farmaceutického prostředku pro dodávání jedné nebo dvou mastných kyselin ze souboru uvedeného v ii) nebo pro dodávání jedné z těchto mastných kyselin ve spojení s jiným aktivním činidlem.

Příklady konkrétních sloučenin byly zde uvedeny výše; příklady syntézy budou uvedeny dále.

Účinnost a použití obecně

Konkrétní použití zvláštních skupin sloučenin je zde uvedeno jinde, ale užitečnost diesterů 1,3-propandiolu může být obecně ilustrována následovně:

1. Zlepšená snášenlivost mastných kyselin. Nehledě na triglyceridy, většina forem, ve kterých mohou být podávány mastné kyseliny, zahrnujících volné kyseliny, soli, ethylestery a jiné glyceridy, způsobuje do určité míry zažívací potíže, jejichž důkazem je nevolnost, zvracení a průjem. Diestery propandiolu u studií na zvířatech u krys a myší byly velmi dobře snášeny. Například diestery GLA-GLA a GLA-EPA byly podávány krysám a myším v dávkách až 10 g/kg bez jakýchkoli příznaků průjmu. To ukazuje, že diestery jsou velmi přijatelnou cestou k dodávání biologicky aktivních mastných kyselin.

2. Snížená toxicita léčiv. Nesteroidní protizánětlivá léčiva jako aspirin a indomethacin jsou známá závažnou gastrointestinální toxicitou s tvořením střevních a žaludečních vředů a krvácením do zažívacího traktu. Dávky indomethacinu, o kterých je známo, že způsobují tvorbu gastrointestinálních vředů (5 až 30 mg/kg) byly podávány hladovějícím krysám buď ve formě volného indomethacinu nebo ve stejném množství indomethacinu v diesteru 1,3-propan-diolu s GLA v druhé pozici. Zvířata byla utracena po 24 hodinách a celý gastrointestinální trakt byl zkoumán na tvorbu vředů. Zatímco u zvířat ošetřených samotným indomethacinem byla pozorována velká tvorba vředů, u zvířat ošetřených pomocí GLA-indomethacinu byla pozorována malá nebo nebyla pozorována žádná tvorba vředů.

3. Účinné dodávání biologicky aktivní formy mastné kyseliny. GLA byla podávána ve formě buď GLA-GLA, nebo GLA-EPA, a EPA byla podávána ve formě GLA-EPA nebo EPA-EPA. Diestery byl podávány buď orálně žaludeční sondou nebo intravenózně ve formě 20% emulze vyrobené použitím 2 % ovesného galaktolipidu jako emulgátoru v dávce od asi 0,1 do 2,0 g/kg. Zvířata byla zabita po 1, 2, 4, 8 a 24 hodinách a byly shromažďovány játra, plazma a červené krvinky. Přítomnost nemetabolizovaných diesterů byla určována vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Přítomnost mastných kyselin odvozených z diesterů a metabolitů těchto mastných kyselin byla kontrolována extrakcí lipidů z jater, plazmy nebo červených krvinek, separací této lipidické frakce na triglyceridy, fosfolipidy, estery cholesterolu a volné mastné kyseliny pomocí chromatografie na tenké vrstvě, methylací mastných kyselin odvozených od těchto separovaných frakcí a analýzou těchto mastných kyselin za použití plynové chromatografie

použitím metod popsaných v odborné literatuře. Tyto experimenty ukázaly, že po orálním podávání může být kolem 10 % podávaných diesterů identifikováno ve formě diesterů. Většina z GLA nebo EPA byla nelezena jako volná mastná kyselina nebo fosfolipid a v menší míře jako ester cholesterolu a ve frakcích trilyceridů. Navíc zvláště ve fosfolipidových frakcích mohou být nalezeny ve zvýšeném množství metabolity GLA, DGLA a arachidonové kyseliny a metabolity EPA, dokosapentaenové kyseliny a DHA. Tato pozorování naznačují, že mastné kyseliny jsou snadno uvolňovány z formy diesteru a jsou dále metabolizovány na biologicky aktivní látky. Podobné výsledky byly získány při intravenózním podávání diesterů s tou výjimkou, že po jedné hodině asi 40 % diesterů zůstává v původní formě a volné mastné kyseliny jsou uvolňovány, metabolizovány a začleňovány do jiným lipidických frakcí během následujících 24 hodin. Je možné, že biologickou aktivitu mohou mít samotné nezměněné diesterové formy. Bylo zjištěno, že linolová kyselina ve formě 1,3-diglyceridu má protirakovinové účinky, které byly selektivní na rakovinové, ale ne normální buňky a které nebyly shledány u jiných forem linolové kyseliny [A. Matsuzaki a kol., Cancer Res., 49, 5702 - 5707 (1989)]. Je možné, že tento a snad jiné účinky vyžadují dodání dvou molekul mastné kyseliny uspořádané tak, jak je tomu u 1,3-diglyceridu. Podobné uspořádání bude dosaženo pomocí 1,3-propandiolu a proto může být zvláště cenné intravenózní podávání některých derivátů propandiolu, které budou zajišťovat, že diolová forma bude cirkulovat po určitou dobu před svým kompletním zmetabolizováním.

Mastné kyseliny vykazují řadu žádoucích biologických a terapeutických aktivit, které byly detailně popsány v řadě publikací původci tohoto vynálezu i jinými. Čtyři z těchto

masných kyselin, GLA, DGLA, SA a EPA se podílí na poněkud širším spektru účinků, které zahrnuje:

1. Kardiovaskulární aktivitu zahrnující vazodilataci, snižování krevního tlaku, inhibici agregace krevních destiček, snižování hladin triglyceridu a LDL-cholesterolu, zvyšování hladiny HDL-cholesterolu a inhibici proliferace hladkého svalstva.
2. Protizánětlivá aktivita zahrnující snížení tvorby pro-zánětlivých mediátorů jako jsou cytokiny, a ikosanoidů odvozených od kyseliny arachidonové, redukci migrace neutrofilu a neutrofilního respiračního shlukování, snížení lokální zánětlivé odezvy, inhibici zánětů u různých živočišných modelů, jako je zánět indukovaný kyselinou močovou a přidružená artritida (adjuvantní artritida), a léčení různých zánětlivých poruch jako je osteoartritida a revmatoidní artritida.
3. Imunomodulační funkce zahrnující snižování přílišné imunitní a alergické odezvy u živočišných modelů jako jsou experimentální alergická encefalomyelitida a uveitida, bronchiální a kožní hyperaktivita u zcitlivěných zvířat, vedoucí ke koncepci, že jsou cenné u lidských chorob, kde hraje roli přílišná imunitní odezva.
4. Respirační účinek zahrnující bronchodilataci a inhibici bronchokonstriktorní aktivity.
5. Zlepšení rovnováhy vápníku se zvýšením absorpce vápníku, snížením vylučování vápníku, zlepšením ukládání vápníku do kostí a snížením ektopického ukládání vápníku v tkáních jako jsou arterie a ledviny.
6. Protirakovinné účinky trojího druhu, selektivní cytotoxické poškození a vyvolání apoptosie u rakovinných buněk, nikoli u normálních buněk, inhibice růstu snížením aktivity růstových faktorů a interferencí se systémy sekundárního messengeru požadovaných pro růst, inhibice

metastáz různými aktivitami zahrnujícími expresi E-kadherinů a inhibici proteolytických enzymů jako jsou urokinázy, lipoxxygenázy a matricové metalloproteinázy, a inhibice kachexie spojené s rakovinou.

7. Působení na nervové buňky zahrnující udržování normálních nervových membránových struktur a funkcí a normální pre- a post-synaptické aktivity neuropřenašečů.

Tyto žádoucí aktivity znamenají, že tato skupina mastných kyselin může být použita při léčení mnoha různých poruch zahrnujících kardiovaskulární poruchy mnoha typů, zánětlivé poruchy zahrnující revmatoidní artritidu, osteoartritidu, ulcerativní kolitidu a Crohnovu chorobu, respirační poruchy zahrnující astma, psychické poruchy včetně schizofrenie, alkoholizmu, poruchy soustředění, deprese a Alzheimerovy choroby, neurologické poruchy včetně roztroušené sklerózy a Huntingtonovy chorey, poruchy ledvinového a močového traktu zahrnující různé typy ledvinové zánětlivé choroby a močových kamenů, metabolické poruchy zahrnující osteoporózu a ektopickou kalcifikaci, a gastrointestinální vředové a zánětlivé choroby. Ačkoli konjugovaná kyselina linolová (CLA) nebyla tak široce testována jako dejme tomu GLA nebo EPA, zdá se, že má také široký rozsah působení zahrnující účinky cenné při léčení rakoviny, kardiovaskulárních a metabolických chorob.

GLA, DGLA, AA a kolumbinová kyselina mají žádoucí působení na kůži a jsou zvláště cenné při léčení kožních chorob jako je atopický ekzém, psoriáza, kopřivka a alergické reakce.

AA je často považována za potencionálně škodlivou mastnou kyselinu. Je však základní složkou všech normálních

buněčných membrán a bylo zjištěno, že je přítomna v malých koncentracích u různých chorob zahrnujících atopický ekzém, schizofrenii [Horrobin a kol., Schizophrenia Res., 13, 195 - 207 (1994)] a kardiovaskulární poruchy ([Horrobin, Prostaglandins Leukotr. EFAs, 53, 385 - 396 (1995)]). AA je pravděpodobně zvláště cenná při těchto situacích a také v jiných psychických poruchách jako je alkoholismus a poruchy soustředění, kde koncentrace jsou také často nízké.

DHA má také některé z výše uvedených působení EFA, ale nachází se ve zvláště velkých množstvích v buněčných membránách a zvláště v membránách srdce, sítnice a mozku. DHA má také výrazný protizánětlivý a žádoucí kardiovaskulární účinek. DHA je pravděpodobně obzvláště cenná u kardiovaskulárních poruch, u poruch sítnice a poruch vidění zahrnujících retinitis pigmentosa, senilní makulární (skvrnitou) degeneraci a dyslexii, a u psychických a neurologických poruch zahrnujících schizofrenii, poruchy soustředění, depresi, alkoholismus, Alzheimerovu chorobu a jiné formy demence a roztroušenou sklerózu.

Nedávno bylo také zjištěno, že infekce pravděpodobně reagují na mastné kyseliny, zvláště na GLA a DGLA, EPA a DHA. Mnohé bakterie, včetně kmenů, které jsou vysoce rezistentní vůči antibiotikům, jsou usmrcovány těmito mastnými kyselinami. Poslední práce z řady laboratoří také ukázaly, že tyto vysoce nenasycené mastné kyseliny jsou také důležité při úspěšných odezvách na choroby jako je malárie a protozoální choroby.

Je proto zřejmé, že různé specifické mastné kyseliny

jsou pravděpodobně schopny dodávat účinnost léčivům a jiným biologicky aktivním látkám téměř jakékoli třídy jak při léčení, tak prevenci chorob, při péči o pleť i při výživě, stejně jako mají hodnotné terapeutické účinky, pokud jsou podávány v diolové formě jako jednotlivé mastné kyseliny nebo jako dvě různé mastné kyseliny ve stejné molekule. Zvláště cenné při terapii je to, že za většiny okolností jsou mastné kyseliny znatelně netoxické a mohou být podávány bezpečně ve velkých dávkách bez rizika zásadních vedlejších účinků.

Jako specifický příklad terapeutické účinnosti diesterů byl testován 1,3-GLA-EPA propandiolový diester při léčbě ASPC-1 lidské rakoviny pankreatu transplantované subkutánně do holých myší, které jsou díky ztrátě funkcí brzlíku schopné přijmout cizí transplantát bez odmítnutí. Každé z 15 myší bylo injektováno subkutánně 5 milionů ASPC-1 buněk suspendovaných v Matrigelu a DMEM pufru. U všech zvířat se vyvinul nádor, jehož velikost mohla být změřena za použití hmatadla a jehož objem mohl být odhadnut z průměru. Velikost nádoru byla u každého zvířete měřena dvakrát týdně po dobu pěti týdnů. Zvířata byla rozdělena na tři skupiny. Pět zvířat bylo použito jako kontrola a dostávaly pouze 10 g/kg kukuřičného oleje denně. Pět zvířat dostávalo 10 g/kg kukuřičného oleje denně, ale navíc dostávaly dvě injekce týdně v dávce 1,5 g/kg diesteru GLA-EPA. Diester byl podáván ve formě 20% emulze, ve které bylo použito 2 % ovesného galaktolipidu jako emulgátoru; intravenózní emulze byla velmi dobře snášena a nezpůsobovala žádnou hemolýzu nebo thrombophlebitidu nebo nějakou jinou formu úzkosti u zvířat. Zbylých 5 zvířat místo kukuřičného oleje dostávalo 10 g/kg/den diesteru GLA-EPA. V léčení bylo pokračováno po dobu tří týdnů a poté byly

ponechány nádory růst po další dva týdny, načež byla zvířata usmrcena a nádory byly vyjmuty a byla stanovena jejich hmotnost. Průměrná hmotnost nádorů byla: kontrolní skupina 1240 ± 290 mg; skupina s intravenózní GLA-EPA 820 ± 180 mg; skupina s orálním podáváním GLA-EPA 490 ± 160 . Růst nádoru tak byl podstatně inhibován jak orálním, tak intravenózním podáváním diesteru GLA-EPA bez vyvolávání jakýchkoli vedlejších účinků nebo stavů úzkosti u zvířat. To dokazuje, že diester GLA-EPA může být účinně použit při léčení rakoviny, jak může být předpokládáno z účinků GLA a EPA podávaných odděleně, které jsou schopny selektivně ničit lidské rakovinné buňky v laboratorních kulturách. Diestery jsou tak biologicky aktivní cestou podávání různých mastných kyselin. Dá se tudíž logicky předpokládat, že diestery vykazují mnoho žádoucích účinků mastných kyselin, které byly zmíněny v mnoha publikacích v literatuře (například D. F. Horrobin, vyd., Omega-6 Essential Fatty Acids: Pathophysiology and Roles in Clinical Medicine: Wiley-Liss, New York, 1990; A. P. Simopoulos a kol, vyd., Health Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods, Karger, Basilej, 1991; Fats and Oils in Human Nutrition, World Health Organization, Řím, 1994; Unsaturated Fatty Acids: Nutritional and Physiological Significance. British Nutrition Foundation, Chapman a Hall, Londýn, 1992).

Specifické použití zvláštních sloučenin 1,3-propandiolu

1. 1,3-Propandiol jako deriváty obsahující: dvě mastné kyseliny, ve kterých jedna mastná kyselina je GLA nebo DGLA a druhá je GLA, DGLA, SA, EPA, DHA, cLA (konjugovaná kyselina linolová) nebo CA (kolumbinová kyselina) pro léčbu:

a) komplikací diabetu, zvláště neuropathie a retinopathie;

- a zlepšení odezvy na inzulin u diabetu a prediabetu;
- b) rakovin;
- c) osteoartritidy;
- d) revmatoidní artritidy;
- e) jiných zánětlivých nebo autoimunních chorob včetně Sjogrenova syndromu, systémového lupu, vředové kolitidy, Crohnovy choroby a uveitidy;
- f) respiračních chorob včetně astma;
- g) neurologických poruch včetně roztroušené sklerózy, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy chorey;
- h) poruch ledvinového (renálního) a močového traktu;
- i) kardiovaskulárních chorob;
- j) degenerativních chorob očí včetně retinitis pigmentosa a senilní makulární degenerace;
- k) psychických chorob včetně schizofrenie, Alzheimerovy choroby, poruch soustředění, alkoholizmu a deprese;
- l) prostatické hypertrofie a prostatitidy;
- m) impotence a samčí neplodnosti (infertility);
- n) mastalgie;
- o) plešatosti mužů;
- p) ostoporózy;
- q) dermatologických poruch, včetně atopických ekzémů, ekzémů rukou, lupenky, kopřivky a alergických poruch;
- r) dyslexii a jiných poruch učení;
- s) rakovinné kachexie.

2. 1,3-propandiol jako derivát obsahující dvě mastné kyseliny, ve kterých je jedna mastná kyselina AA a druhá je AA, GLA, DHA, DGLA nebo EPA pro léčbu poruch jako je výše uvedeno v 1) a zvláště a), g), i), j), k), q) a r).

3. 1,3-Propandiol jako derivát obsahující dvě mastné kyseliny, ve kterých je jedna kyselina EPA a druhá je EPA

12.05.98

nebo DHA pro léčení jakékoli poruchy jako je výše uvedeno v 1), ale zvláště pro b), c), d), e), f), g), h), i), j), k), p), r) a s).

4. 1,3-Propandiol jako derivát, ve kterém je jedna pozice zaujmuta mastnou kyselinou vybranou z GLA, DGLA, AA, SA, cLA, EPA nebo DHA a druhá pozice je zabrána přípravkem, vybraných z následujícího seznamu, kterého chemická struktura je taková, že může být spojeno s 1,3-propandiolem jednou nebo více vazbami zde popsanými:

- a) tryptofan pro léčení jakékoli choroby, ale zvláště pro psychické nebo neurologické poruchy, poruchy chování, bolesti a zejména deprese, poruchy spánku a migrény;
- b) fenylalanin pro léčení jakékoli choroby, ale zvláště deprese, roztroušené sklerózy a syndromu chronické únavy;
- c) arginin pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště chorob, ve kterých je defektivní produkce oxidu dusnatého;
- d) karnitin nebo deriváty karnitinu pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště svalové slabosti, srdeční slabosti, syndromu chronické únavy, Alzheimerovy choroby a periferní neuropathie;
- e) jakékoli jiné aminokyseliny nebo příbuzné látky pro léčbu jakékoli choroby nebo kyselina aminolevulonová nebo její derivát pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště rakovin;
- f) adenylsukcinát nebo příbuzné látky pro léčbu jakékoli choroby ale zvláště svalové dystrofie, srdeční slabosti, chronické únavy, Alzheimerovy choroby a jiných demencí;
- g) aspirin, kyselina salicylová, indomethacin, ibuprofen nebo jakékoli jiné nesteroidní protizánětlivé léčivo pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště zánětlivých poruch nebo bolesti, Alzheimerovy choroby a jiných demencí a jakékoli choroby, ve které by měla být inhibována agregace krevních

destiček;

h) jakékoli antibiotikum pro léčbu jakékoli příslušné infekční choroby ale zvláště tetracyklin, clindamycin, minocyklin, chlortetracyklin a erythromycin pro léčbu akne;

i) jakékoli malariální nebo antiprotozoální léčivo pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště chloroquin, mepacrin, quinacrin a mefloquin pro léčbu malárie, protozoálních poruch, zánětlivých poruch a schizofrenie;

j) jakékoli antifungální léčivo pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště metronidazol, antifungální imidazoly, nitroimidazoly a amfotericin pro léčbu houbových infekcí různých typů;

k) jakýkoli protizánětlivý steroid pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště hydrokortizon a betamethason pro léčbu poruch kůže a beclomethason a budesonid pro léčbu astma;

l) jakýkoli gonádový steroid pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště estrogeny a progestogeny pro léčbu ovariální deficiencie a osteoporózy a androgeny pro léčbu testikulární nedostatečnosti;

m) jakýkoli adrenální steroid pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště dehydroepiandrosteron pro léčbu poruch spojených se stárnutím;

n) jakýkoli retinoid pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště tretinoin a isotretinoin pro léčbu dermatologických poruch a pro použití při péči o pleť;

o) jakékoli protirakovinné léčivo pro léčbu rakoviny;

p) jakékoli antipsychotické léčivo pro léčbu schizofrenie a jiných psychóz;

q) jakékoli antidepresivní léčivo pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště pro léčbu deprese;

r) jakékoli léčivo proti úzkosti pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště pro léčbu úzkosti a panického strachu;

s) jakékoli imunosupresivní léčivo pro léčbu jakékoli

choroby, ale zvláště cyklosporin a tacrolimus pro řízení imunity po transplantaci orgánů a pro léčbu autoimunních a zánětlivých poruch včetně lupénky, ekzémů, astma, revmatoidní artritidy a zánětlivých chorob střev;

t) jakýkoli inhibitor protonové pumpy nebo antagonist H₂ pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště chorob spojených s přílišnou produkcí žaludečních kyselin nebo sníženou obranou proti žaludeční kyselosti;

u) jakékoli diuretikum pro jakoukoli chorobu, ale zvláště pro choroby spojené s retencí tekutin a hypertenzí;

v) jakýkoli antagonist vápníku používaný pro jakoukoli chorobu, ale zvláště pro kardiovaskulární choroby;

w) jakýkoli inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonist angiotensinu používaný pro jakoukoli chorobu ale zvláště pro kardiovaskulární choroby;

x) jakýkoli β -blokátor používaný pro jakoukoli chorobu, ale zvláště pro kardiovaskulární poruchy;

y) jakékoli antiepileptické léčivo používané pro jakoukoli chorobu, ale zvláště fenytoin, karbamazepin, valproat, ethosuximid, vigabatrin nebo lamotrigin pro léčbu epilepsie;

z) jakýkoli hypolipidemický přípravek pro léčení jakékoli choroby, ale zvláště fibraty a statiny používané pro snížení cholesterolu a modifikaci cholesterolu;

aa) jakýkoli orální hypoglykemický nebo inzulin

zcitlivující přípravek používaný při ošetřování diabetu;

bb) jakékoli bisfosfonáty používané při ošetřování osteoporózy, Pagetovy choroby nebo rakoviny;

cc) jakýkoli kontrastní přípravek používaný v radiologii včetně diatrizoátových sloučenin, iodipamidu, ioglykamátů, iopanoátů, iofendylátu, iothalamátu, ioxaglatu, metrizamidu a příbuzných sloučenin;

dd) jakýkoli peptid nebo protein pro použití při léčbě

12.05.98

chorob, pro které jsou samotné peptidy nebo proteiny vhodné, včetně inzulínu, kalcitoninu, erythropoietinu a jiných peptidů;

ee) jakýkoli vitamin používaný při léčbě jakékoli choroby, nebo používaný v potravinách, nutričních přípravcích nebo přísadách do potravin jako cesta účinného poskytnutí vitaminů;

ff) jakýkoli antioxidant používaný při ošetření jakékoli choroby, ale zvláště těch chorob, ve kterých mohou být antioxidanty zvláště užitečné, včetně kardiovaskulárních chorob, rakoviny a zánětlivých poruch a jakýkoli antioxidant používaný jako potravina nebo konzervační přípravek nebo jako složka potraviny, přísada do potravin aditiva nebo nutriční doplněk;

gg) jakékoli léčivo založené na porfyrinchlorinu nebo bakteriochlorinu zvláště jejich tetrakis(hydroxyfenylové) deriváty používané při fotodynamické terapii rakovin.

Usnadnění syntézy

Dále budou uvedena výhodná použití 1,3-propandiolu ve srovnání zvláště s triglyceridy.

Konkrétně je navrhováno, aby byl 1,3-propandiol použit namísto glycerolu při esterifikaci mastných kyselin, zvláště tam, kde má být napojen pouze jeden typ mastné kyseliny (například γ -linolová kyselina) na řetězec "skeletu" se 3 atomy uhlíku. Ačkoliv diestery jsou chemicky velmi podobné, výroba diesterů může být prováděna za velmi mírných podmínek a během několika hodin. K výrobě triglyceridů je potřeba buď drsných podmínek, nebo musí být použito chloridů mastných kyselin, nebo je třeba biokatalyzátorů (které vyžadují reakční čas několika dnů).

Metody syntézy triglyceridů lze sumarizovat: chemická reakce s kovy, chloridy kovů nebo organickými kyselinami jako katalyzátory; použití chloridů mastných kyselin; použití imobilizovaných enzymů.

Všechny způsoby používající kyseliny, kovy nebo chloridy kovů jako katalyzátory jsou velmi podobné a mají společné výhody a nevýhody. Mnoho problémů se odvíjí od metod, to znamená kyselé podmínky a vysoké teploty (140 až 180 °C). Metoda s p-TSA vykazuje pravděpodobně nejmenší problémy, a je prováděna za nejmírnějších podmínek (140 °C). Reakce glycerolu s chloridy mastných kyselin je prováděna za "chladných" podmínek, ale uvolňují se toxické plyny a reakce se může vymknout kontrole, pokud se pečlivě nesleduje. Metoda také trpí tím, že se musí nejprve vyrobit samotné chloridy mastných kyselin; tento přídavný krok snižuje celkovou účinnost procesu. Zvláštní skupina enzymů, lipázy, může být použita ke katalýze esterifikační reakce za velmi mírných podmínek (například při 60 °C) a tyto katalyzátory se pravděpodobně zvolí, pokud se použije polynenasycených mastných kyselin. Avšak většina enzymů interaguje nejúčinněji s polohami 1 a 3 glycerolu. Připojení mastné kyseliny do pozice 2 je pomalé a často závislé na "migraci acylu", to znamená, že mastná kyselina musí být nejprve navázána do pozice 1 nebo 3, a poté migruje do pozice 2, kde zůstává napojena. Ke kvantitativnímu průběhu reakce tak syntéza triglyceridů katalyzovaná enzymy vyžaduje dny.

Teoreticky je možno na způsoby esterifikace 1,3-propandiolu aplikovat stejné metody, jako jsou použity u glycerolu. Avšak když se vezme do úvahy, že enzymy katalyzují nejprve napojení mastných kyselin do pozice 1

12.05.98

a 3 glycerolu, je jasné, že budou zvláště účinné pro výrobu diesterů. Je to ve skutečnosti případ, kdy reakce mohou být ukončeny během několika hodin při teplotách, které jsou dokonce nižší (například 45 až 60 °C), než ty, které jsou potřeba pro syntézu triglyceridů. Po čtyřech hodinách už nemusí být přítomna volná mastná kyselina, a po osmi hodinách může výtěžek diesteru dosahovat 95 %, přičemž tvoří rovnováhu s monoesterem.

Další komplikace u syntézy specifických triglyceridů představuje přítomnost jak primárních, tak sekundárních hydroxylových skupin a prochirálního centra na centrálním atomu uhlíku u glycerolu. Tyto problémy mohou být vyřešeny použitím pečlivě vybraných chránících skupin a chirální syntézou. To však má za následek vícekrokové syntézy s klesajícím výtěžkem a zvyšujícími se koncentracemi nečistot v každém kroku. Naopak 1,3-propandiol má pouze primární hydroxylové skupiny a žádná prochirální centra. Syntéza je v důsledku toho redukována na maximálně dva kroky se zlepšenou celkovou výtěžností a sníženými hladinami nečistot.

Souhrnně lze uvést, že reakce, kterou se připravují diestery z polynenasycených mastných kyselin a 1,3-propandiolu, je rychlejší a může být prováděna za daleko mírnějších podmínek, než je tomu u odpovídajících syntéz triglyceridů. To vede k úspornějším a méně škodlivým způsobům výroby a minimalizuje to nebezpečí, že reaktanty nebo produkty se změní nebo budou degradovány během zpracování.

Kompozice

Ze sloučenin lze vyrobit kompozice jakýmkoli vhodným způsobem, který je znám odborníkovi v oboru přípravy farmaceutických přípravků, přípravků péče o pleť nebo potravin. Mohou být podávány orálně, enterálně, lokálně, parenterálně (subkutánně, intramuskulárně, intravenózně), rektálně, vaginálně nebo jakoukoli jinou vhodnou cestou.

Podobně jako triglyceridy, mohou být i diestery 1,3-propandiolu, zvláště ty, které obsahují dvě mastné kyseliny, snadno emulgovány za použití fosfolipidových nebo zvláště galaktolipidových emulgátorů. Takové emulze jsou zvláště vhodné pro podávání orální, enterální a intravenózní cestou.

Například diestery mastných kyselin (UFA) se vyskytují jako volně tekoucí oleje a proto mohou být formulovány následovně:

1. Příprava 20% emulze diesteru GLA a EPA s 1,3-propandiolem

Orální emulze byly připraveny vysokotlakou homogenizací. Distribuce velikosti části a zeta potenciál výsledných emulzí byly určeny dynamickým rozptylem světla při pokojové teplotě. Měření velikosti částic byla prováděna při pokojové teplotě (Zetasizer 4 Malvern Instruments Limited).

Byla vyrobena emulze olej ve vodě (váarka 200 g), která obsahovala tyto složky:

12.05.98

Složka	%
emulgátor (galaktolipid)*	2,00
diester (GLA-EPA)	20,00
askorbylpalmitát (AP)	0,02
vitamin E	0,5
voda	do 100,00

* patent náležející Scotia Lipid Technik o názvu
"Oil-in-water emulsions",
PCT/SE95/00115 (WO 95/20943)

Emulgátor - galaktolipid byl dispergován v diesteru a vitamin E, AP a voda byly promíchány. Olejová fáze byla přidána do vodné fáze za podmínek vysokého stříhu (Ultraturrax) při rychlosti 4, během několika minut. Tato preemulze byla poté homogenizována při 80 MPa a při 50 °C během šesti cyklů (mini-Lab 8,30 H; APV Rannie AS, Dánsko). Vytvořená emulze měla průměrnou velikost kapiček 230 nm.

K výše uvedené orální emulzi mohou být přidána protimikrobiální konzervovadla - sorbát draselný a ochucovadla.

2. Příprava intravenózní 20% emulze diesteru GLA a EPA s 1,3-propandiolem

Podobným způsobem bylo připraveno 200 g emulze olej ve vodě, která obsahovala následující složky:

Složky	%
emulgátor	2,00
diester (GLA-EPA)	20,00
glycerol	2,0
voda	do 100,00

Výše uvedená emulze, homogenizovaná po dobu 6 minut ve vysokotlakém homogenizátoru měla průměrnou velikost kapiček 211 nm a zeta potenciál -40 mV. Tyto i.v. emulze mohou být dále filtrovány přes membránu o velikosti pórů 0,22 mikrometrů nebo mohou být autoklávovány se změnou velikosti kapiček.

Dávky aktivních látek k podávání se mohou pohybovat od 1 mg do 200 g denně, výhodně od 10 mg do 10 g a velmi výhodně od 10 mg do 3 g, v závislosti na svém druhu. Při léčbě rakoviny mohou být výhodné dávky v rozmezí 2 až 150 g/den. Mohou být podávány lokálně, tam kde je to vhodné, přičemž aktivní látky tvoří od 0,001 % do 50 % lokálního preparátu, výhodně od 0,05 % do 20 % a zvláště výhodně od 0,1 % do 10 %.

Příklady provedení vynálezu

Ilustrativní příklady syntéz NSAID spojených s mastnými kyselinami jsou uvedeny v publikované přihlášce EPA - 0 675 103, o které byla zmínka dříve. Ilustrativní syntézy spojení mastných kyselin přes zbytek 1,3-propandiolu následují spolu s dalšími obecně ilustrativními materiály.

Příklad 1

1,3-(Di-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan
(Diester GLA s 1,3-propandiolem)

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (1,07 g) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (0,59 g) v methylenchloridu (5 ml) byl přidán k roztoku 1,3-dihydroxypropanu (0,152 ml) a z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienové kyseliny (95%, 1,36 g) v methylenchloridu (15 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkem, dokud reakce neproběhla kompletně, jak bylo zjištěno pomocí chromatografie na tenké vrstvě. K reakční směsi byl přidán hexan (80 ml). Precipitát byl odstraněn filtrací a důkladně promyt hexanem. Spojené filtráty byly odpařeny a přečištěny velmi rychlou chromatografií, čímž byl získán 1,3-(di-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan jako světle žlutý volně tekoucí olej.

Příklad 2

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(z-oktadeka-9-enoyloxy)propan
(diester GLA a kyseliny olejové s 1,3-propandiolem)

Část 1

Roztok z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienové kyseliny (150 g) v methylenchloridu (500 ml) byl přidán po kapkách do směsi 1,3-dihydroxypropanu (205 g), 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (130 g) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (87 g) v methylenchloridu (2500 ml) při pokojové teplotě pod dusíkem. Když chromatografie na tenké vrstvě prokázala, že reakce kompletně proběhla, reakční směs byla přefiltrována. Filtrát byl promyt zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Roztok byl vysušen, odpařen a přečištěn suchou kolonovou chromatografií, čímž

byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropan jako světle žlutý olej.

Část 2

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (23,7 g) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (15,9 g) v methylenchloridu (200 ml) byl přidán k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (33,6 g) a z-oktadeka-9-enové kyseliny (30 g) v methylenchloridu (400 ml) pod dusíkem při teplotě místnosti. Po proběhnutí reakce, jak bylo dokázáno analýzou chromatografie na tenké vrstvě, byl roztok zředěn hexanem, přefiltrován, odpařen a přečištěn pomocí suché kolonové chromatografie, čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(z-oktadeka-9-enoyloxy)propan jako volně tekoucí světle žlutý olej.

Příklad 3

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)propan
(diester GLA a EPA s 1,3-propandiolem)

Připraven jako v příkladu 2, část 2 s tím, že z-oktadeka-9-enová kyselina byla nahrazena z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenovou kyselinou. Chromatografie poskytla 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)propan jako světle žlutý olej.

Příklad 4

1,3-Di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan
(diester GLA s 1,3-propandiolem)

Připraven jako v příkladě 2, část 2 s tím, že z-oktadeka-9-enová kyselina byla nahrazena z,z,z,-oktadeka-

12.05.99

6,9,12-trienovou kyselinou. Chromatografie poskytla 1,3-di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan jako světle žlutý olej.

Příklad 5

(±)-1-(1,2-Dithiolan-3-pentanoyloxy)-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan
(diester kyseliny lipoové a GLA s 1,3-propandiolem)

Směs 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (720 mg, 3,45 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (480 mg, 3,98 mmol) v terc.-butylmethyletheru (15 ml) byla přidána do směsi kyseliny lipoové (645 mg, 3,12 mmol) a 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1 g, 3 mmol) v terc.-butylmethyletheru (30 ml). Směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkem po dobu 5 hodin, postup reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě (40% ethylacetát/hexan). Po dokončení reakce byla směs zfiltrována, odpařena a přečištěna velmi rychlou chromatografií (hexan, 2 % ethylacetát/hexan, 5% ethylacetát/hexan a konečně 10% ethylacetát/hexan), čímž se získal (±)-1-(1,2-dithiolan-3-pentanoyloxy)-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan jako viskózní žlutý olej.

Příklad 6

1-[[Z]-5-Fluor-2-methyl-1-/4-(methylsulfinyl)benzyliden/-inden-3-acetyloxy]-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-propan
(diester sulindaku a GLA s 1,3-propandiolem)

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (720 mg, 3,45 mmol) v terc.-butylmethyletheru (30 ml) byl přidán do směsi sulindaku (1,12 g, 3,15 mmol), 4-(N,N-

12.05.99

dimethylamino)pyridinu (480 mg, 3,9 mmol) a 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1 g, 3 mmol) v terc.-butylmethyletheru (15 ml). Směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkem po dobu 5 hodin, postup reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě (40% ethylacetát/hexan). Po dokončení byla směs přefiltrována, odpařena a přečištěna pomocí velmi rychlé chromatografie (40% acetát/hexan, potom 50% ethylacetát/hexan a konečně 60% ethylacetát/hexan), čímž byl získán 1-[[Z]-5-fluor-2-methyl-1-4-(methylsulfinyl)benzyliden/inden-3-acetyloxy]-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan jako voskovitá žlutá pevná látka.

Příklad 7

1-[[R]-3-Acetoxy-4-(trimethylamonio)butyroxyloxy]-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan
(diester acetylkarbitinu a GLA s 1,3-propandiolem)

Čerstvě predestilovaný thionylchlorid (1,5 ml) byl pomalu přidán k (R)-acetylkarbitinu (1 g) v hruškovité tvarované baňce. Byl dáván pozor, aby reagenty zůstávaly na dně baňky, dokud nebyl získán čirý roztok. Po 4 hodinách při teplotě místnosti byl přebytek thionylchloridu odstraněn za sníženého tlaku (při udržení teploty v baňce menší než 30 C. To poskytlo chlorid kyseliny jako vysoce hygroskopickou bílou pevnou látku, která byla použita okamžitě bez dalšího přečištění. Do baňky byl přidán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropan (1,4 g, 4,17 mmol) a suchý tetrahydrofuran (4 ml). Směs byla ponechána přes noc stát při teplotě místnosti. Analýza chromatografie na tenké vrstvě (40% ethylacetát/hexan) ukázala, že reakce proběhla kompletně. Reakční směs byla přidána po kapkách do hexanu (250 ml) za intenzivního míchání. Tvořil se jemný bělavý

precipitát, který byl shromažďen pomocí odstředění. Po odstranění supernatantu byla pevná látka resuspendována v hexanu a odstředěna. Procedura promytí hexanem byla ještě jednou zopakována, čímž se získal 1-[[R]-3-acetoxy-4-(trimethylamonio)butyroxyloxy]-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan.

Příklad 8

1-[3,3-Dimethyl-7-oxo-6-/(fenoxycetyl)amino/-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-oyloxy]-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan
(diester penicilinu V a GLA s 1,3-propandiolem)

Směs penicilinu V (1 g, 2,9 mmol), 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (860 mg, 2,6 mmol), 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (620 mg, 3 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (katalytické množství) v dichlormethanu (30 ml) byla přes noc míchána při teplotě místnosti. Reakční směs byla zředěna hexanem (50 ml), přefiltrována a odpařena dosucha. Zbytek byl promyt hexanem (3 x 50 ml) k odstranění nezreagovaného 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu. Polotuhý zbytek byl rozpuštěn v diethyletheru (150 ml), promyt vodou (100 ml) a vysušen. Etherový roztok byl zředěn hexanem (125 ml) a roztok byl přefiltrován přes lože oxidu křemičitého (4 cm x 4 cm). Filtrát byl odpařen, čímž byl získán 1-[3,3-dimethyl-7-oxo-6-/(fenoxycetyl)amino/-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-oyloxy]-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan jako viskózní bezbarvý olej.

Příklad 9

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-[1-(4-chlor-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-3-acetyloxy]propan

12.05.99

(diester indomethacinu a GLA s 1,3-propandiolem)

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (58 g, 0,28 mol a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (37,9 g, 0,31 mol) v methylenchloridu (800 ml) byl přidán za míchání k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (79,5 g, 0,24 mol) a indomethacinu (93,2 g, 0,26 mol) v methylenchloridu (400 ml) při teplotě místnosti a pod dusíkem. V míchání se pokračovalo 3 hodiny. Směs byla přefiltrována, odpařena a přečištěna suchou kolonovou chromatografií (ethylacetát/hexan). Frakce produktu byly sbírány a zkoncentrovány, čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-[1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-3-acetyloxy]propan jako světle žlutý viskózní olej.

Příklad 10

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(2-pyrrolidin-karboxy)propan

(diester prolinu a GLA s 1,3-propandiolem)

Část 1

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (674 mg, 3,3 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (472 mg, 3,9 mmol) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán za míchání k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1 g, 2,97 mmol) a N-tBOC-prolinu (671 mg, 3,12 mmol) v methylenchloridu (20 ml) při teplotě místnosti a pod dusíkem. V míchání se pokračovalo 7 hodin a směs byla skladována přes noc při 0 °C. Směs byla přefiltrována a přečištěna kolonovou chromatografií (methanol/methylenchlorid), čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(N-tBOC-2-pyrrolidinkarboxy)propan jako

žlutý olej.

Část 2

Chráněný produkt byl rozpuštěn v 10% (obj./obj.) směsi anisolu a kyseliny trifluoroctové (10 ml) a ponechán při teplotě místnosti pod dusíkem po dobu 30 minut. Poté, co analýza chromatografie na tenké vrstvě ukázala, že kompletně proběhlo odstranění chránicí skupiny, byla směs přečištěna kolonovou chromatografií (8 % methanolu, 42 % methylenchloridu a 50 % ethylacetátu), čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(2-pyrrolidinkarboxy)propan jako viskózní oranžový olej.

Příklad 11

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(2-amino-3-indolylpropanoyloxy)propan
(diester tryptofanu a GLA s 1,3-propandiolem)

Část 1

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (674 mg, 3,3 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (472 mg, 3,9 mmol) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán za míchání k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1 g, 2,97 mmol) a N-tBOC-tryptofanu (950 mg, 3,12 mmol) v methylenchloridu (20 ml) při teplotě místnosti a pod dusíkem. V míchání se pokračovalo 7 hodin a směs byla skladována přes noc při 0 °C. Směs byl přefiltrována a přečištěna kolonovou chromatografií (methanol/metylenchlorid), čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(N-tBOC-2-amino-3-indolylpropanoyloxy)propan jako žlutý olej.

Část 2

Chráněný produkt byl rozpuštěn v 10% (obj./obj.) směsi anisolu a kyseliny trifluoroctové (6,1 ml) a ponechán při teplotě místnosti pod dusíkem po dobu 15 minut. Poté, co analýza chromatografie na tenké vrstvě ukázala, že kompletně proběhlo odstranění chránicí skupiny, byla směs přečištěna kolonovou chromatografií (8 % methanolu, 42 % methylenchloridu a 50 % ethylacetátu), čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(2-amino-3-indolylpropanoyloxy)propan jako viskózní červený vosk.

Příklad 12

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(α -amino- β -fenylpropionyloxy)propan
(diester fenylalaninu a GLA s 1,3-propandiolem)

Část 1

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (1,77 g, 8,57 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (1,24 g, 10,13 mmol) v methylenchloridu (30 ml) byl přidán za míchání k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (2,62 g, 7,79 mmol) a N-tBOC-fenylalaninu (2,17 g, 8,18 mmol) v methylenchloridu (30 ml) při teplotě místnosti a pod dusíkem. V míchání se pokračovalo 7 hodin a směs byla skladována přes noc při 0 °C. Směs byla přefiltrována a přečištěna kolonovou chromatografií (methanol/methylenchlorid), čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(N-tBOC- α -amino- β -fenylpropionyloxy)propan jako žlutý olej.

Část 2

Chráněný produkt byl rozpuštěn v 10% (obj./obj.) směsi anisolu a kyseliny trifluoroctové (17 ml) a ponechán při teplotě místnosti pod dusíkem po dobu 30 minut. Poté, co

analýza chromatografie na tenké vrstvě ukázala, že kompletně proběhla deprotekce, byla směs přečištěna kolonovou chromatografií (8 % methanolu, 42 % methylenchloridu a 50 % ethylacetátu), čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(α -amino- β -fenyl-propionyloxy)propan jako viskózní žlutý olej.

Příklad 13

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(4-aminobutanoyloxy)propan
(diester GABA a GLA s 1,3-propandiolem)

Část 1

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (0,84 g, 4,06 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (0,59 mg, 4,79 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán za míchání k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1,24 g, 3,69 mmol) a N-tBOC-GABA (0,75 g, 3,69 mmol) v methylenchloridu (15 ml) při teplotě místnosti a pod dusíkem. V míchání se pokračovalo 7 hodin a směs byla skladována přes noc při 0 °C. Směs byl přefiltrována a přečištěna kolonovou chromatografií (ethylacetát/hexan), čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(N-tBOC-4-aminobutanoyloxy)propan jako bezbarvý olej.

Část 2

Chráněný produkt byl rozpuštěn v 10% (obj./obj.) směsi anisolu a kyseliny trifluoroctové (10,5 ml) a ponechán při teplotě místnosti pod dusíkem po dobu 30 minut. Poté, co analýza chromatografie na tenké vrstvě ukázala, že kompletně proběhlo odstranění chránicí skupiny, byla směs přečištěna kolonovou chromatografií (8 % methanolu, 42 % methylenchloridu a 50 % ethylacetátu), čímž byl získán 1-(z,z,z-

-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(4-aminobutanoyloxy)-propan jako žlutý olej.

Příklad 14

3,3'-Thiodi-[1-propionyloxy-/3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan/]
(bis-diester GLA a 1,3-propandiolu s 3,3'-thiodipropionovou kyselinou)

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (660 mg, 3,22 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (445 mg, 3,64 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán za míchání k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (940 mg, 2,8 mmol) a 3,3'-thiodipropionové kyseliny (250 mg, 1,4 mmol) v methylenchloridu (30 ml) při teplotě místnosti a pod dusíkem. V míchání se pokračovalo 4 hodiny. Směs byla zředěna hexanem (50 ml) přefiltrována, odpařena a přečištěna chromatografií (ethylacetát/hexan). Frakce produktu byly sbírány a odpařeny, čímž byl získán 3,3'-thiodi-[1-propionyloxy-/3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan/] jako bezbarvý olej.

Příklad 15

1-[1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-propyl]-4-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyl)butan-1,4-dioát
[diester (monoesteru GLA s 1,3-propandiolem) a GLA alkoholu s kyselinou jantarovou]

Část 1

Směs 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (10 g, 30 mmol) a anhydridu kyseliny jantarové (3 g, 30 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (100 ml) byla míchána při teplotě místnosti, dokud nebyl získán čirý

roztok. Tento roztok byl ochlazen na 0 °C a po kapkách do něj byl přidán roztok 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-enu (4,5 ml, 30 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (50 ml). Po 3 hodinách bylo zjištěno chromatografickou na tenké vrstvě analýzou, že většina monoesteru zreagovala. Bylo přidáno několik málo krystalů anhydridu kyseliny jantarové a míchání pokračovalo dalších 30 minut. Reakční směs byla zředěna diethyletherem (250 ml) a promyta 2M kyselinou chlorovodíkovou (2 x 250 ml), vodou (250 ml) a roztokem chloridu sodného (250 ml). Poté byla vysušena (síran sodný) a odpařena do sucha. Látka byla použita bez jakéhokoli dalšího čištění.

Část 2

Oxalylchlorid (3,9 ml, 45 mmol) byl přidán do roztoku produktu z části 1 (13 g, 30 mmol) v methylenchloridu (75 ml). Směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkem po dobu 2 h a odpařena dosucha. Byl přidán hexan (75 ml) a směs byla znovu odpařena dosucha. Tento proces byl opakován se dvěma dalšími podíly hexanu (vždy asi 75 ml). Látka byla použita bez jakéhokoli dalšího čištění.

Část 3

Roztok chloridu kyseliny připravený v části 2 (1 g, 2,2 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl po kapkách přidáván do roztoku z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienolu (635 mg, 2,4 mmol), triethylaminu (1 ml, 7,2 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (katalytické množství) v methylenchloridu (20 ml) při teplotě místnosti. Po proběhnutí reakce byla směs odpařena a přečištěna velmi rychlou chromatografií (ethylacetát/hexan), čímž byl získán 1-(1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-propyl)-4-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyl)butan-1,4-dioát jako bezbarvý olej.

12.05.98

Příklad 16

1-(2,3,5-Trijodbenzoyloxy)-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan
(diester 2,3,5-trijodbenzoové kyseliny a GLA s 1,3-propandiolem)

2,3,5-Trijodbezoylchlorid (1,54 g, 3,08 mmol) byl přidán do směsi 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1 g, 2,97 mmol) a triethylaminu (1 ml) v methylenchloridu (80 ml) a výsledná směs byla přes noc míchána pod dusíkem při teplotě místnosti. Směs byla odpařena a přečištěna velmi rychlou chromatografií (ethylacetát/hexan), čímž byl získán 1-(2,3,5-trijodbenzoyloxy)-3-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)propan.

Příklad 17

(±)-1-(1,2-Dithiolan-3-pentanoyloxy)-3-(z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoyloxy)propan
(diester DHA a kyseliny lipoové s 1,3-propandiolem)

Část 1

Roztok kyseliny z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenové (6,4 g, 19,5 mmol) v methylenchloridu (225 ml) byl po kapkách přidán do roztoku 1,3-propandiolu (7,5 g, 99 mmol), 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (4,65 g, 20 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (2,1 g, 17 mmol) v methylenchloridu (225 ml) při -10 °C. Reakční směs byla míchána přes noc a zahřáta na teplotu místnosti. Reakční směs byla přefiltrována, odpařena a přečištěna velmi rychlou chromatografií (ethylacetát/hexan), čímž byl získán 1-(z,z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoyloxy)-3-hydroxypropan jako světle žlutý olej.

Část 2

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (720 mg, 3,45 mmol) a 4-(N,N-dimetylamino)pyridinu (480 mg, 3,9 mmol) v methylenchloridu (30 ml) byl přidán do směsi 1-(z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoyloxy)-3-hydroxypropanu (1,16 g, 3 mmol) a kyseliny lipové (645 mg, 3,12 mmol) a methylenchloridu (15 ml). Po 2,5 hodinách při teplotě místnosti pod dusíkem byla směs přefiltrována, odpařena a přečištěna chromatografií (ethylacetát/hexan), čímž byl získán ($\pm$)-1-(1,2-dithiolan-3-pentanoyloxy)-3-(z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoyloxy)propan jako žlutý olej.

Příklad 18

Methyl[di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)fosfát]
(fosfotriester 2 molekul 3-hydroxypropylesteru GLA a 1 molekuly methanolu)

Část 1

Triethylamin (3,74 ml, 26,8 mmol) byl po kapkách přidán do chladného roztoku čerstvě predestilovaného oxychloridu fosforu (2,74 g, 17,9 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). K této směsi byl po kapkách přidán roztok 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (5 g, 14,9 mmol) v bezvodém tetrahydrofuran (15 ml). Teplota byla udržována nižší než 10 °C, přičemž reakční směs byla udržována pod dusíkovou atmosférou. Chromatografická analýza na tenké vrstvě po 15 minutách prokázala vymizení výchozích látek. Směs byla přefiltrována a odpařena. Byl přidán toluen (50 ml) a směs byla odpařena. Byl přidán a odstraněn další podíl toluenu (50 ml).

Část 2

Roztok 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (3 g, 9 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) byl po kapkách přidán k roztoku surového fosfochloridátu (7,5 mmol) (polovina dávky připravené ve výše uvedené části 1) a triethylaminu (3,2 ml, 22,5 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) při teplotě místnosti pod dusíkem. Reakční směs byla skladována po dobu 3 dnů při teplotě méně než 10 °C. Byl přidán methanol (15 ml) a reakční směs byla ponechána při teplotě místnosti, dokud chromatografie na tenké vrstvě neukázala dokončení reakce fosforochloridátu za vzniku požadovaného fosfotriesteru. Přechištění velmi rychlou chromatografií (ethylacetát/hexan) poskytlo methyl[di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-fosfát] jako bezbarvý olej.

Příklad 19

Di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)fosfát
(fosfodiester 2 molekul 3-hydroxypropylesteru GLA)

Bromid lithný (104 mg, 1,13 mmol) v methylethylketonu (1 ml) byl přidán k roztoku methyl[di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)fosfátu] (0,85 g, 1,13 mmol) (připraven jako v příkladu 18) v methylethylketonu (1 ml) a směs byla zahřívána pod refluxem po dobu 1 hodiny. Po ochlazení byla směs rozpuštěna v diethyletheru (3 ml) a extrahována vodou (3 ml). Vytvořená emulze byla rozražena přidávkem několika kapek methanolu. Byla oddělena organická vrstva, vysušena (síranem sodným), odpařena a přechištěna velmi rychlou chromatografií (methanol/chloroform), čímž byl získán di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-fosfát jako voskovitá bílá pevná látka.

12.05.98

Příklad 20

(2-Aminoethyl)-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-fosfát

(fosfodiester ethanolaminu a 3-hydroxypropylesteru GLA)

Část 1

Směs ethanolaminu (0,5 ml, 8,25 mmol) a triethylaminu (4,2 ml, 30 mmol) v bezvodném tetrahydrofuranu (20 ml) byla přidána k roztoku surového fosfochloridátu (7,5 mmol) (polovina várky připravené ve výše uvedeném příkladu 18, část 1) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) při teplotě nižší než 10 °C. Postup reakce byl sledován chromatografií na tenké vrstvě. Směs byla skladována po dobu 3 dnů při teplotě méně než 5 °C. Po této době byla přefiltrována, odpařena, zředěna hexanem (50 ml) a opět odpařena.

Část 2

Produkt získaný v části 1 byl rozpuštěn v isopropanolu (100 ml), kyselině octové (10 ml) a vodě (40 ml) a roztok byl ponechán stát pod dusíkem při teplotě místnosti. Když chromatografie na tenké vrstvě prokázala, že reakce kompletně proběhla, byla směs odpařena a rozdělena mezi acetonitril (50 ml) a hexan (50 ml). Hexanová vrstva byla oddělena, odpařena a přečištěna velmi rychlou chromatografií (methanol/chloroform/voda). Čisté frakce byly sbírány a odpařeny. Přídavek ethylacetátu vyloučil (2-aminoethyl)-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)fosfát jako voskovitou krémově zbarvenou pevnou látku, která byla oddělena odstředěním.

Příklad 21

(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-[2-(N,N,N-trimethylamonium)ethyl]fosfát

(fosfodiester cholinu a 3-hydroxypropylesteru GLA)

Část 1

Roztok 2-chlor-1,3,2-dioxafosfolan-2-oxidu (430 mg, 3,4 mmol) v toluenu (5 ml) byl přidán k chladnému (0 °C) roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1 g, 2,98 mmol) a triethylaminu (0,57 ml, 4,1 mmol) v toluenu (45 ml). Směs byla míchána přes noc a zahřáta na teplotu místnosti. Chromatografická analýza na tenké vrstvě ukázala, že reakce kompletně proběhla. Další díly triethylaminu (0,3 ml) a 2-chlor-1,3,2-dioxafosfolan-2-oxidu (200 mg) (jako roztok v toluenu (5 ml)) byly přidány a reakce byla ponechána pokračovat přes další noc. Po této době chromatografie na tenké vrstvě ukázala, že reakce kompletně proběhla a směs byla odpařena.

Část 2

Surový produkt z části 1 byl rozpuštěn v acetonitrilu (60 ml). Čtvrtina tohoto roztoku (15 ml) a trimethylamin (10 ml) byly zahřívány v zatavené trubičce na 60 °C po dobu 5 hodin (opatrně). Reakční směs byla ochlazená a odpařena pod proudem dusíku, čímž byl získán (z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-[2-(N,N,N-trimethylamonium)ethyl]fosfát.

Příklad 22

(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)fosfát
(fosfomonoester 3-hydroxypropylesteru GLA)

Roztok 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1,95 g, 5,8 mmol), pyridinu (1,4 ml, 17,3 mmol) a bezvodého tetrahydrofuran (15 ml) byl přidán po kapkách a za míchání do chladného (0 °C) roztoku oxychloridu fosforečného (1,02 g, 6,6 mmol) v bezvodém tetrahydrofuran (5 ml) a výsledná směs

byla udržována při 0 °C po dobu 3 hodin. Byl přidán vodný hydrogenuhličitan sodný (10 % hmotn./hmotn., 10 ml) k reakční směsi. Po míchání po dobu 20 minut byla směs nalita do směsi led/voda (30 ml) a roztok byl okyselen na pH 1 přidávkem 2M kyseliny chlorovodíkové po kapkách. Směs byla extrahována diethyletherem (2 x 30 ml). Etherové extrakty byly spojeny, vysušeny a odpařeny. Výsledný olej byl azeotropován suchým pyridinem, čímž byl získán (z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)fosfát jako viskózní žlutý olej.

Příklad 23

Methyl-[(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-(α-tokoferyl)fosfát]
(fosfotriester α-tokoferolu, methanolu a 3-hydroxypropylesteru GLA)

Část 1

Triethylamin (7,5 ml) byl přidán do roztoku čerstvě předestilovaného oxychloridu fosforečného (1,26 g, 8,25 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (7,5 ml) při 0 °C. Po 15 minutách byl přidáván po kapkách během 30 minut při 0 °C roztok 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (2,5 g, 7,5 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (7,5 ml). Míchání při této teplotě pokračovalo po dalších 30 minut po skončení přidávku. Po kapkách při 10 °C byl přidán α-tokoferol (3,23 g, 7,5 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) a výsledná směs byla pak míchána při 10 °C 1 hodinu a potom přes noc, při ohřívání na teplotu místnosti.

Část 2

Jedna čtvrtina směsi připravené výše v části 1, triethylamin (0,8 ml, 6 mmol) a methanol (10 ml) byly

12.05.98

míchány přes noc pod dusíkem při teplotě místnosti. Reakční směs byla odpařena a rozdělena mezi ethylacetát (30 ml) a vodu (20 ml), přičemž k rozražení emulze byl přidán chlorid sodný a methanol. Ethylacetátová vrstva byla vysušena, odpařena a přečištěna velmi rychlou chromatografií (chloroform), čímž byl získán methyl-[(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-(α-tokoferyl)fosfát].

Příklad 24

(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-(α-tokoferyl)-fosfát
(fosfodiester α-tokoferolu a 3-hydroxypropylesteru GLA)

Triethylamin (2 ml) a voda (5 ml) byly přidány ke čtvrtině reakční směsi připravené v příkladu 23, část 1. Směs byla míchána pod dusíkem v ledové lázni po dobu 1 hodiny, okyselena na pH 1 pomocí 2M kyseliny chlorovodíkové a extrahována ethylacetátem (20 ml) a methanolu (5 ml). Extrakt byl vysušen, odpařen a přečištěn velmi rychlou chromatografií (chloroform), čímž byl získán (z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxypropyl)-(α-tokoferyl)fosfát.

Příklad 25

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-5-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)pentan
(dieseter GLA a EPA s 1,5-pentandiolem)

Část 1

K roztoku 1,5-dihydroxypentanu (3,5 g) triethylaminu (0,94 ml) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (0,2 g) v methylenchloridu (50 ml) byl přidán po kapkách z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoylchlorid (2 g) za míchání při 0 °C

10.05.99

pod dusíkem. Po dokončení reakce, jak bylo prokázáno chromatografie na tenké vrstvě, reakční směs byla promyta zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysušena a přečištěna kolonovou chromatografií, čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-5-hydroxypentan jako světle žlutý olej.

Část 2

Jako v příkladu 2, část 2, ale s náhradou 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypentanem a z-oktadeka-9-enové kyseliny z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenovou kyselinou. Chromatografií byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-5-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)pentan jako světle žlutý olej.

Příklad 26

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-4-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)benzen
(diester GLA a EPA s 1,4-dihydroxybenzenem)

Příprava jako v příkladu 25, část 1 a 2, ale s náhradou 1,5-dihydroxypentanu 1,4-dihydroxybenzenem v části 1 a s náhradou methylenchloridu tetrahydrofuranem jako rozpouštědlem v části 1. Chromatografií byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-4-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)benzen jako světle žlutý olej.

Příklad 27

1,4-Di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyl)butan-1,4-dioát
(diester GLA alkoholu s kyselinou jantarovou)

Část 1

Roztok 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu (0,54 ml) v suchém tetrahydrofuranu (10 ml) byl přidán po kapkách do chladného (0 °C) roztoku z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienolu (1 g) a anhydridu kyseliny jantarové (0,36 g) v suchém tetrahydrofuranu (20 ml). Po proběhnutí reakce, jak bylo dokázáno chromatografií na tenké vrstvě, byla reakční směs zředěna diethyletherem a promyta zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena, odpařena a použita přímo v druhé části reakce.

Část 2

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (0,83 g) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (0,55 g) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyl)-butan-1,4-dioátu (1,32 g) a z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienolu (0,98 g) v methylenchloridu (40 ml). Po proběhnutí reakce, jak bylo prokázáno chromatografickou analýzou na tenké vrstvě, byla reakční směs zředěna hexanem, zfiltrována, odpařena a přečištěna chromatografií, čímž byl získán 1,4-di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyl)butan-1,4-dioát jako světle žlutý olej.

Příklad 28

2-(2-Methyl-5-nitroimidazolyl)ethyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát
(ester metronidazolu s GLA)

Způsob A

K suspenzi metronidazolu (206 g) v bezvodém acetonitrilu (2300 ml) a bezvodém pyridinu (107 ml) byl přidán za míchání při teplotě místnosti pod dusíkem z,z,z-

12.05.99

oktadeka-6,9,12-trienoylchlorid (373 g) během 30 minut. Krátce po přidavku chloridu kyseliny se vytvořil čistý roztok a v míchání se pokračovalo 2 hodiny. Směs byla ponechána stát přes noc a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua ($50^{\circ}\text{C}/20\text{ mm Hg} = 2,67\text{ kPa}$). Ke zbytku byl přidán ethylacetát (1000 ml), všechna vysrážená pevná látka byla odfiltrována. Ethylacetátový roztok byl promyt postupně roztokem chloridu sodného, 2M kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec roztokem chloridu sodného. Po vysušení (síran sodný) bylo rozpouštědlo odstraněno, čímž vzniknul oranžový olej. Tento materiál byl podroben suché kolonové chromatografii, čímž byl získán 2-(2-methyl-5-nitroimidazolyl)ethyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát jako světle žlutý nedestilovatelný olej.

Způsob B

Metronidazol (1,9 g) byl suspendován v toluenu (30 ml) a směs byla za míchání zahřívána pod refluxem s Dean-Starkovým nástavcem po dobu 20 minut pro odstranění jakékoli přítomné vody. K vařicímu roztoku byl přidán pod dusíkem z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoylchlorid (2,96 g) po kapkách během 20 minut. Směs byla míchána a zahřívána pod refluxem po další 2 hodiny, čímž byla získána temná reakční směs. Po ochlazení byla tato směs podrobena suché kolonové chromatografii, čímž byl získán 2-(2-methyl-5-nitroimidazolyl)ethyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát jako světle žlutý, nedestilovatelný olej.

Příklad 29

2-(2-Methyl-5-nitroimidazolyl)ethyl-z,z-oktadeka-9,12-dienoát
(ester metronidazolu s LA)

K suspenzi metronidazolu (1,9 g) v suchém dichlor-methanu (20 ml) byl postupně přidán 4-(N,N-dimethyl-amino)pyridin (1,22 g), 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (2,2 g) a kyselina linolová (2,8 g). Směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. K reakční směsi byla přidána 2M kyselina chlorovodíková (20 ml) a v míchání se pokračovalo. Po filtraci byla organická vrstva oddělena, promyta z 50 % nasyceným roztokem chloridu sodného a konečně nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Roztok dichlormethanu byl vysušen (síran sodný) a odpařen za vakua (30 °C/ 20 mm Hg = 2,67 kPa). Ke zbytku byl přidán benzín (teplota varu 30 až 60 °C, 20 ml) a směs byla ponechána stát při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, což způsobilo vysrážení zbylé močoviny. Byla odstraněna filtrací a filtrát byl nanesen na suchou kolonu, čímž byl získán 2-(2-methyl-5-nitroimidazolyl)ethyl-z,z-oktadeka-9,12-dienoát jako světle žlutý, nedestilovatelný olej.

Příklad 30

2-(2-Methyl-5-nitroimidazoloyl)ethyl-z,z,z-ikosa-8,11,14-trienoát
(ester metronidazolu s DGLA)

Obdobně, ale s náhradou kyseliny linolové potřebným množstvím z,z,z-ikosa-8,11,14-trienové kyseliny byl připraven 2-(2-methyl-5-nitroimidazoloyl)ethyl-z,z,z-ikosa-8,11,14-trienoát.

Příklad 31

2-(2-Methyl-5-nitroimidazoloyl)ethyl-z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoát
(ester metronidazolu s DHA)

Obdobně, ale s náhradou kyseliny linolové potřebným množstvím z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenové kyseliny byl připraven 2-(2-methyl-5-nitroimidazoloyl)-ethyl-z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoát.

Příklad 32

4-[3-/2-(trifluormethyl)-10H-fenothiazin-10-yl/]-1-piperazinethyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát
(ester flufenazinu s GLA)

Obdobně, ale s náhradou metronidazolu potřebným množstvím volné báze 4-[3-/2-(trifluormethyl)-10H-fenothiazin-10-yl/]-1-piperazinethanolu (flufenazin) a kyseliny linolové potřebným množstvím GLA byl připraven 4-[3-/2-(trifluormethyl)-10H-fenothiazin-10-yl/]-1-piperazinethyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát.

Příklad 33

4,4'-[bis-(z,z,z-Oktadeka)-6,9,12-trienoylamino]difenylsulfon
(bis-amid dapsonu s GLA)

Obdobným způsobem, ale s náhradou metronidazolu potřebným množstvím 4,4'-diaminodifenylsulfonu (dapsonu) a kyseliny linolové potřebným množstvím GLA byl připraven 4,4'-[bis-(z,z,z-oktadeka)-6,9,12-trienoylamino]difenylsulfon.

Příklad 34

N-Methyl-3-fenyl-3-[α,α,α-trifluor-p-tolyl]propyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienamid
(amid fluoxetinu s GLA)

Obdobným způsobem, ale s náhradou metronidazolu potřebným množstvím N-methyl-3-fenyl-3-[α,α,α -trifluor-p-tolyl]propylaminu (fluoxetinu) a kyseliny linolové potřebným množstvím GLA byl připraven N-methyl-3-fenyl-3-[α,α,α -trifluor-p-tolyl]propyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienamid.

Příklad 35

trans-1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoylamino)-2-fenylcyklopropan
(amid tranylcyprominu s GLA)

Obdobným způsobem, ale s náhradou metronidazolu potřebným množstvím trans-1-amino-2-fenylcyklopropanu (tranylcyprominu) a kyseliny linolové potřebným množstvím GLA byl připraven trans-1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoylamino)-2-fenylcyklopropan.

Příklad 36

z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienamid 6-[(aminofenylacetyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylové kyseliny
(amid ampicilinu s GLA)

Triethylamin (0,3 ml) byl přidán k míchané suspenzi ampicilinu (0,7 g) v bezvodém dimethylformamidu (120 ml) pod dusíkovou atmosférou. K výslednému čirému roztoku byla přidána kyselina z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienová, ester N-hydroxysukcinimidu (0,75 g) při udržování reakční směsi při 0 až 10 °C. Reakční směs byla míchána při této teplotě po další hodinu před tím, než byla směs ponechána stát při teplotě místnosti přes noc. Chromatografická analýza na

tenké vrstvě (40 % tetrahydrofuranu v hexanu) v tomto okamžiku ukázala, že většina esteru sukcinimidu zreagovala. Do reakční baňky byla přidána voda (40 ml) a obsah byl promíchán. Roztok byl poté zneutralizován a extrahován ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou, vysušen (síran sodný) a odpařen dosucha, přičemž byl získán surový produkt jako žlutá sklovitá hmota. Rozetření s hexanem poskytlo z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienamid 6-[(aminofenylacetyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-karboxylové kyseliny jako žlutý prášek.

Příklad 37

z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát
(ester GLA s GLA alkoholem)

1,3-Dicyklohexylkarbodiimid (0,82 g) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridin (0,48 g) v methylenchloridu (5 ml) byly přidány k roztoku z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienolu (0,95 g) a z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienové kyseliny (1 g) v methylenchloridu (10 ml) za míchání při teplotě místnosti pod dusíkem. Po proběhnutí reakce, jak bylo prokázáno chromatografickou analýzou na tenké vrstvě, byl k reakční směsi přidán hexan, reakční směs byla následně zfiltrována a přečištěna kolonovou chromatografií, čímž byl získán z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát jako světle žlutý olej.

Příklad 38

z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienyl-z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoát
(ester EPA s GLA alkoholem)

Připraven jako v příkladu 37, ale s náhradou z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienové kyseliny z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenovou kyselinou.

Příklad 39

2-Methyl-3-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)-4-formyl-5-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)methylpyridin
(di-EPA ester pyridoxalu)

K suspenzi pyridoxalhydrochloridu (1,0 g) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán triethylamin (2,0 ml). Vytvořil se čirý žlutý roztok. Za chlazení ledem byl přidán z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoylchlorid (1,73 g) (připraven reakcí EPA s oxalylchloridem v methylenchloridu). Směs byla míchána přes noc pod dusíkem, přičemž byla zahřívána na teplotu místnosti. Po zředění stejným objemem methylenchloridu byla směs extrahována 2M kyselinou chlorovodíkovou (20 ml), promyta vodou (3 x 20 ml), vysušena a odpařena. Přечиštění chromatografií (ethylacetát/hexan) poskytlo 2-methyl-3-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)-4-formyl-5-(z,z,z,z,z-ikosa-5,8,11,14,17-pentaenoyloxy)methylpyridin jako čirý olej.

Příklad 40

2-Methyl-3-hydroxy-4-formyl-5-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)methylpyridin
(GLA ester pyridoxalu)

Roztok z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoylchloridu (800 mg, 2,7 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán pomalu po kapkách ke směsi pyridoxalhydrochloridu (500 mg, 2,45 mmol),

triethylaminu (1 ml, 7,2 mmol) a 4-(N,N- dimethylamino)-pyridinu (několik mg, katalytické množství) v methylenchloridu (20 ml) při 0 °C pod dusíkem. Po proběhnutí reakce, jak bylo zjištěno chromatografií na tenké vrstvě, byla směs odpařena a přečištěna chromatografií (ethylacetát/ hexan), čímž byl získán 2-methyl-3-hydroxy-4-formyl-5-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)methylpyridin jako bezbarvý olej, který následně tuhnul.

Příklad 41

2-Methyl-3-hydroxy-4,5-di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)methylpyridin
(bis-GLA ester pyridoxinu)

Roztok z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoylchloridu (650 mg, 2,2 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán pomalu po kapkách ke směsi pyridoxinhydrochloridu (206 mg, 1 mmol), triethylaminu (0,7 ml, 5 mmol) a 4-(N,N- dimethylamino)-pyridinu (několik mg, katalytické množství) v methylenchloridu (20 ml) při 0 °C pod dusíkem. Po proběhnutí reakce (4 hodiny), jak bylo zjištěno chromatografií na tenké vrstvě, byla směs odpařena a přečištěna velmi rychlou chromatografií (ethylacetát/hexan), čímž byl získán 2-methyl-3-hydroxy-4,5-di(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)methylpyridin jako bezbarvý olej.

Příklad 42

1-[2-(2-Methyl-5-nitroimidazoloyl)ethyl]-4-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyl)butan-1,4-dioát
(diester metronidazolu a GLA alkoholu s kyselinou jantarovou)

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (780 mg, 3,8

mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (530 mg, 4,3 mmol) v methylenchloridu (15 ml) byl přidán za míchání k roztoku monoesteru GLA alkoholu a kyseliny jantarové (1,25 g, 3,3 mmol) (připraveno jako v příkladu 27, část 1) a metronidazolu (620 mg, 3,6 mmol) v methylenchloridu (30 ml) při teplotě místnosti pod dusíkem. Po proběhnutí reakce, jak bylo dokázáno chromatografickou analýzou na tenké vrstvě, byla směs zředěna hexanem, přefiltrována, odpařena a přečištěna pomocí velmi rychlé chromatografie (ethylacetát/hexan). Frakce produktu byly sbírány a odpařeny, čímž byl získán 1-[2-(2-methyl-5-nitroimidazoloyl)ethyl]-4-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyl)butan-1,4-dioát jako bezbarvý olej.

Příklad 43

trans-1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienyloxykarbonylbutoxy-amino)-2-fenylcyklopropan
(kyselina jantarová, ester 1-GLA alkoholu, 4-tranylcyprominamid)

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (315 mg, 1,52 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (210 mg, 1,72 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán za míchání k roztoku monoesteru GLA alkoholu a kyseliny jantarové (500 mg, 1,32 mmol) (připraveno jako v příkladu 27, část 1) a tranylcyprominu (225 mg, 1,32 mmol) v methylenchloridu (20 ml) při teplotě místnosti pod dusíkem. Po proběhnutí reakce, jak bylo dokázáno chromatografickou analýzou na tenké vrstvě, byla směs zředěna hexanem, přefiltrována, odpařena a přečištěna pomocí velmi rychlé chromatografie (ethylacetát/hexan). Frakce produktu byly sbírány a odpařeny, čímž byl získán trans-1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyloxykarbonylbutoxyamino)-2-fenylcyklopropan jako bezbarvý olej.

Příklad 44

(±)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyldecyl)-6-chromanyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát
(GLA ester α-tokoferolu)

z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoylchlorid (2,96 g, 10 mmol) byl po kapkách přidán za míchání během 2 až 3 minut do roztoku (±)-α-tokoferolu (4,3 g, 10 mmol) a pyridinu (0,885 ml, 11 mmol) v methylenchloridu (35 ml) pod dusíkem při -5 °C. Reakční směs byla míchána přes noc při zahřívání na teplotu místnosti. Chromatografická analýza na tenké vrstvě ukázala, že reakce proběhla v zásadě úplně. Reakční směs byla promyta vodou (100 ml), 2M kyselinou chlorovodíkovou (10 ml ve 100 ml vody) a vodou (4 x 100 ml). Organická vrstva byla vysušena (síranem sodným) a odpařena. Přечиštění velmi rychlou chromatografií (ether/hexan) poskytlo (±)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyldecyl)-6-chromanyl-z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát jako světle žlutý olej.

Příklad 45

Androst-5-en-17-on-3-(z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoát)
(DHA ester dehydroepiandrosteronu)

K chladné směsi (0 °C) dehydroepiandrosteronu (1 g) a triethylaminu (1 ml) v methylenchloridu (20 ml) byl přidán z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoylchlorid (1,33 g) (připravený reakcí DHA s oxalylchloridem v methylenchloridu). Směs byla míchána přes noc při zahřívání na teplotu místnosti a poté byla zředěna methylenchloridem (20 ml), extrahována 2M kyselinou

chlorovodíkovou (20 ml), promyta vodou (2 x 20 ml), vysušena a odpařena. Přechlazení velmi rychlou chromatografií (ethylacetát/hexan) poskytlo dehydroepiandroster-5-en-17-on-3-(z,z,z,z,z,z,z-dokosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoát) jako čistý olej.

Příklad 46

z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienyl-[2-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)acetát]
(diester GLA a GLA alkoholu s kyselinou glykolovou)

Část 1

Roztok chloracetylchloridu (0,4 ml, 5 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán po kapkách k roztoku z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienolu (1 g, 3,8 mmol) a triethylaminu (1,4 ml, 10 mmol) v methylenchloridu (20 ml) při 0 °C. Postup reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po 3 hodinách reakce v zásadě proběhla, ale ne zcela. Bylo přidáno několik málo kapek chloracetylu. Chromatografická analýza na tenké vrstvě během 5 minut ukázala, že reakce byla ukončena. Směs byla promyta vodou (2 x 50 ml) a roztokem chloridu sodného (50 ml), vysušena (síranem sodným) a odpařena. Byl přidán toluen (50 ml) k azeotropickému odstranění posledních stop vody. Tím byl získán chloracetyléster GLA alkoholu jako tmavě hnědý olej, který byl použit bez dalšího přechlazení.

Část 2

Směs z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienové kyseliny (700 mg, 2,5 mmol) a uhličitanu cesného (410 mg, 1,25 mmol) byla míchána v methanolu, dokud nedala čistý roztok. Směs byla poté odpařena a uložena při 40 °C pod vysokým vakuem po dobu 1 hodiny. Tím byla získána cesná sůl GLA, která byla

použita bez dalšího přečištění.

Část 3

Do baňky obsahující cesnou sůl GLA, jak byla připravena v části 2, byl přidán chloracetyléster GLA alkoholu (část 1) (500 mg, 1,5 mmol) a suchý dimethylformamid (15 ml). Reakční směs byla míchána pod dusíkem při teplotě místnosti. Po 90 minutách ukázala chromatografická analýza na tenké vrstvě, že reakce proběhla kompletně. Reakční směs byla extrahována hexanem (2 x 40 ml) a hexanový extrakt byl promyt roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml) a vodou (50 ml), vysušen (síran sodný) a odpařen, čímž byl získán z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienyl-[2-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)acetát] jako bezbarvý olej.

Příklad 47

Hydrokortison-21-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát)
(GLA ester hydrokortisonu)

Roztok z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoylchloridu (450 mg, 1,52 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán pomalu po kapkách ke směsi hydrokortisonu (500 mg, 1,38 mmol), triethylaminu (420 μ l, 3 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)-pyridinu (několik mg, katalytické množství) v methylenchloridu (20 ml) při 0 °C pod dusíkem. Chromatografická analýza na tenké vrstvě po 4 hodinách dokázala, že reakce dospěla ke konci. Směs byla odpařena a přečištěna chromatografií (ethylacetát/hexan), čímž byl získán hydrokortison-21-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoát) jako bezbarvý olej.

Příklad 48

z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienyl-[2-/1-(4-chlorbenzoyl)-5-

methoxy-2-methylindol-3-acetyloxy/acetát]
(diester indomethacinu a GLA alkoholu s kyselinou
glykolovou)

Část 1

Směs indomethacinu (895 mg, 2,5 mmol) a uhličitanu
cesného (410 mg, 1,25 mmol) byla míchána v methanolu, dokud
se nevytvořil čirý roztok. Rostok byl poté odpařen a
uložen při 40 °C pod vysokým vakuem po dobu 1 hodiny. Tím
byla získána cesná sůl indomethacinu jako jasně žlutá
pevná látka.

Část 2

Do baňky obsahující cesnou sůl indomethacinu, jak byla
připravena v části 1, byl přidán chloracetyléster GLA
alkoholu (připraven jako v příkladě 46, část 1) (500 mg,
1,5 mmol) a suchý dimethylformamid (15 ml). Reakční směs
byla míchána pod dusíkem při teplotě místnosti, postup
reakce byl sledován chromatografií na tenké vrstvě. Poté co,
kdy byla reakční směs přes noc v ledničce, chromatografická
analýza na tenké vrstvě ukázala, že reakce byla dokončena.
Směs byla rozdělena mezi vodu (50 ml) a ethylacetát (50 ml).
Bylo přidáno několik ml roztoku chloridu sodného k rozražení
emulze. Ethylacetátová vrstva byla promyta vodou (3 x 50
ml), vysušena (síranem sodným), přefiltrována přes lóže
oxidu křemičitého a odpařena, čímž byl získán z,z,z-
oktadeka-6,9,12-trienyl-[2-/1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-
methylindol-3-acetyloxy/acetát] jako světle žlutý olej.

Příklad 49

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(4-fenylbutanoyl-
oxy)propan
(diester kyseliny 4-fenylbutanové a GLA s 1,3-propandiolem)

Roztok 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (710 mg, 3,45 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (475 mg, 3,9 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl přidán k roztoku 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-hydroxypropanu (1 g, 3 mmol) a 4-fenylmáselné kyseliny (520 mg, 3,15 mmol) v methylenchloridu (15 ml). Výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti pod dusíkem, dokud reakce neskončila, jak bylo dokázáno pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Směs byla přefiltrována, odpařena a přečištěna velmi rychlou chromatografií, čímž byl získán 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(4-fenylbutanoyloxy)propan.

Příklad 50

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(fenylacetoxi)propan
(diester kyseliny fenylactové a GLA s 1,3-propandiolem)

Obdobným způsobem, jako v příkladu 49, ale s náhradou 4-fenylbutanové kyseliny kyselinou fenylactovou (430 mg, 3,15 mmol) byl připraven 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(fenylacetoxi)propan.

Příklad 51

1-(z,z,z-Oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(trans-cinnamoyloxy)propan
(diester kyseliny trans-skořicové a GLA s 1,3-propandiolem)

Obdobným způsobem, jako v příkladu 49, ale s náhradou kyseliny 4-fenylmáselné kyselinou trans-skořicovou (470 mg, 3,15 mmol) byl připraven 1-(z,z,z-oktadeka-6,9,12-trienoyloxy)-3-(trans-cinnamoyloxy)propan.

Nejsou vznešeny žádné nároky na sloučeniny

12.05.98

zahrnující niacin, které jsou předmětem jiné souběžně
podané přihlášky.

Bez omezení obecnosti dříve uvedeného, ale s podmínkou
předchozího omezení rozsahu nároků jsou nárokovány dále uvedené
aspekty tohoto vynálezu.

.

.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny k použití v terapii vazebné struktury
1,3-propandiolu obecného vzorce



ve kterém

R^1 zahrnuje acylovou skupinu nebo skupinu alifatického alkoholu odvozeného od mastné kyseliny o 12 až 30 atomech uhlíku, výhodně o 16 až 30 atomech uhlíku se dvěma nebo více cis- nebo trans-dvojnými vazbami, a

R^2 je vodík, nebo zahrnuje acylovou skupinu nebo skupinu alifatického alkoholu jako R^1 , stejnou nebo odlišnou, nebo jakýkoli jiný zbytek nutriční látky, léčiva nebo jiný biologicky aktivní zbytek.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde mezi skupinu R^1 a/nebo R^2 a zbytek 1,3-propandiolu je vložena fosfátová, sukcinátová, nebo jiná difunkční acidická skupina, výhodně když je R^2 nutriční látka, léčivo nebo jiná biologicky aktivní látka s hydroxylovou nebo aminovou funkční skupinou.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde mastnou kyselinou je esenciální mastná kyselina n-6 nebo n-3 série nebo kyselina olejová nebo kyselina kolumbinová nebo

kyselina parinarová nebo konjugovaná kyselina linolová.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde mastnou kyselinou je kyselina τ -linolenová, kyselina dihom- τ -linolenová, kyselina arachidonová, kyselina adrenová, kyselina stearidonová, kyselina ikosapentaenová, kyselina n-3 dokosapentaenová, kyselina dokosahexaenová nebo konjugovaná kyselina linolová.

5. Sloučenina podle nároku 1, 2, 3 nebo 4, kde R^2 je léčivo nebo jiná aktivní látka nutně vyžadovaná pro překonání lipidických membrán v těle, za účelem vykázání jejího účinku ať při vstupu, nebo při pohybu v rámci buňky, ve které má působit, nebo při procházení kožní, hemato-encefalickou nebo jinou bariérou.

6. Sloučenina podle nároku 1, 2, 3 nebo 4, kde nehledě k jakémukoliv průchodu lipidickými membránami je R^2 léčivo, vitamin, aminokyselina, antioxidant nebo jiná aktivní látka, u které je vyžadováno, aby měla aditivní, komplementární nebo synergický účinek s R^1 .

7. Způsob zlepšení transportu léčiva nebo jiné aktivní látky přes lipidické membrány v těle, nebo zabezpečení účinku, podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává aktivní látka ve formě sloučeniny podle některého z předcházejících nároků.

8. Způsob výroby léčivého prostředku pro terapii zahrnující transport léčiva nebo jiné aktivní látky přes lipidické membrány v těle, nebo zahrnující zabezpečení účinku, podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se při něm, nebo jako, léčivého prostředku používá

sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6.

9. Sloučenina nebo jakákoli skupina sloučenin specificky zde uvedená jako taková v nárocích 1, 2, 3, nebo 4 nebo pro použití v terapii, obecně nebo specificky.

10. Jakákoli sloučenina nebo skupina sloučenin zde uvedená jako taková nebo pro použití při terapii obecně nebo specificky, která je nová jako taková nebo při takovém použití.

11. Farmaceutické použití sloučeniny, jak je uvedena v některém z nároků 1 až 6.

12. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároku 1 až 6 pro výrobu kompozic pro péči o pleť nebo ošetření kožních potíží.

13. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 při přípravě potravin, přísad do potravin nebo potravinových doplňků.

14. Způsob léčení chorob, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6.

15. Způsob přípravy léčivého prostředku pro orální, parenterální, enterální, lokální nebo jiné použití, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se využívá sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6.

16. 1,3-Propandiol jako derivát obsahující: dvě mastné kyseliny, ve kterých jedna mastná kyselina je GLA nebo DGLA

12.05.99

a druhá je GLA, DGLA, SA, EPA, DHA, cLA (konjugovaná kyselina linolová) nebo CA (kolumbinová kyselina) pro léčbu:

- a) komplikací diabetu, zvláště neuropathie a retinopathie;
a zlepšení odezvy na inzulin u diabetu a prediabetu;
- b) rakovin;
- c) osteoarthritis;
- d) revmatoidní arthritidy;
- e) jiných zánětlivých nebo autoimunních chorob včetně Sjogrenova syndromu, systémového lupu, vředové kolitidy, Crohnovy choroby a uveitidy;
- f) respiračních chorob včetně astma;
- g) neurologických poruch včetně roztroušené sklerózy, Parkinsonovy choroby a Huntingtonovy chorey;
- h) poruch ledvinového a močového traktu;
- i) kardiovaskulárních chorob;
- j) degenerativních chorob očí včetně retinitis pigmentosa a senilní makulární degenerace;
- k) psychických chorob včetně schizofrenie, Alzheimerovy choroby, poruch soustředění, alkoholizmu a deprese;
- l) prostatické hypertrofie a prostatitidy;
- m) impotence a samčí infertility;
- n) mastalgie;
- o) plešatosti mužů;
- p) osteporózy;
- q) dermatologických poruch, včetně atopických ekzémů, ekzémů rukou, lupenky, kopřivky a alergických poruch;
- r) dyslexie a jiných poruch učení a
- s) rakovinné kachexie.

17. 1,3-Propandiol jako derivát obsahující dvě mastné kyseliny, ve kterých jedna mastná kyselina je AA a druhá je AA, GLA, DHA, DGLA nebo EPA pro léčení poruch uvedených v nároku 16 a zvláště a), g), i), j), k), q) a r).

18. 1,3-Propandiol jako derivát obsahující dvě mastné kyseliny, z nichž jedna mastná kyselina je EPA a druhá je EPA nebo DHA pro léčení jakékoli z poruch uvedených v nároku 16, ale zvláště b), c), d), e), f), g), h), i), j), k), p), r) a s).

19. 1,3-Propandiol podle nároků 16 až 18, kdy je diol použit jako složka potravin, zvláště funkcionální potravin nebo nutraceutika pro podporu zdraví, jako potravinový doplněk nebo jako přísada do potravin.

20. 1,3-Propandiol podle nároků 16 až 18, kdy je diol použit pro enterální nebo parenterální podávání produktů používaných v klinické výživě.

21. 1,3-Propandiol podle nároků 16 až 18, kdy je diol použit jako složka kosmetického nebo jiného preparátu použitého pro péči o pleť nebo vlasy.

~~22. 1,3-Propandiol podle nároku 16 až 18, jako takový.~~

23. 1,3-Propandiol jako derivát, ve kterém je jedna pozice zaujmuta mastnou kyselinou vybranou z GLA, DGLA, AA, SA, CLA, EPA nebo DHA a druhá pozice je zabrána činidlem, vybraným z následujícího seznamu, jehož chemická struktura je taková, že může být spojeno s 1,3-propandiolem jednou nebo více vazbami zde popsány:

a) tryptofan pro léčení jakékoli choroby, ale zvláště pro psychické poruchy, neurologické poruchy a poruchy chování, bolestivé a jiné poruchy a zvláště deprese, poruchy spánku a migrény;

b) fenylalanin pro léčení jakékoli choroby, ale zvláště

deprese, roztroušené sklerózy a syndromu chronické únavy;

c) arginin pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště chorob, ve kterých je defektivní produkce oxidu dusnatého;

d) karnitin nebo deriváty karnitinu pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště svalové slabosti, srdeční slabosti, syndromu chronické únavy, Alzheimerovy choroby a periferní neuropathie;

e) jakékoli jiné aminokyseliny nebo příbuzné látky pro léčbu jakékoli choroby nebo kyselina aminolevulonová nebo její derivát pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště rakovin;

f) adenylsukcinát nebo příbuzné látky pro léčbu jakékoli choroby ale zvláště svalové dystrofie, srdeční slabosti, chronické únavy, Alzheimerovy choroby a jiných demenci;

g) aspirin, kyselina salicylová, indomethacin, ibuprofen nebo jakékoli jiné nesteroidní protizánětlivé léčivo pro léčbu jakékoli choroby ale zvláště zánětlivých bolestivých poruch, Alzheimerovy choroby a jiných demenci a jakékoli choroby, ve které by měla být inhibována agregace krevních destiček;

h) jakékoli antibiotikum pro léčbu jakékoli příslušné infekční choroby ale zvláště tetracyklin, clindamycin, minocyklin, chlortetracyklin a erythromycin pro léčbu akne;

i) jakékoli malariální nebo antiprotozoální léčivo pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště chloroquin, mepacrin, quinacrin a mefloquin pro léčbu malárie, protozoálních poruch, zánětlivých poruch a schizofrenie;

j) jakékoli antifungální léčivo pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště metronidazol a antifungální imidazoly a nitroimidazoly a amfotericin pro léčbu houbových infekcí různých typů;

k) jakýkoli protizánětlivý steroid pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště hydrokortizon a betamethason pro léčbu

poruch kůže a beclomethason a budesonid pro léčbu astma;

l) jakýkoli gonádový steroid pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště estrogeny a progestogeny pro léčbu ovariální deficiencie a osteoporózy a androgeny pro léčbu testikulární nedostatečnosti;

m) jakýkoli adrenální steroid pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště dehydroepiandrosteron pro léčbu poruch spojených se stárnutím;

n) jakýkoli retinoid pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště tretinoin a isotretinoin pro léčbu dermatologických poruch a pro použití při péči o pleť;

o) jakékoli protirakovinné léčivo pro léčbu rakoviny;

p) jakékoli antipsychotické léčivo pro léčbu schizofrenie a jiných psychóz;

q) jakékoli antidepresivní léčivo pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště pro léčbu deprese;

r) jakékoli léčivo proti úzkosti pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště pro léčbu úzkosti a panického strachu;

s) jakékoli imunosupresivní léčivo pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště cyklosporin a tacrolimus pro řízení imunity po transplantaci orgánů a pro léčbu autoimunních a zánětlivých poruch včetně lupénky, ekzémů, astma, revmatoidní artritidy a zánětlivých chorob střev;

t) jakýkoli inhibitor protonové pumpy nebo antagonist H2 pro léčbu jakékoli choroby, ale zvláště chorob spojených s přílišnou produkcí žaludečních kyselin nebo se sníženou obranou proti žaludeční kyselosti;

u) jakékoli diuretikum pro jakoukoli chorobu, ale zvláště pro choroby spojené s retencí tekutin a hypertenzí;

v) jakýkoli antagonist vápníku používaný pro jakoukoli chorobu, ale zvláště pro kardiovaskulární choroby;

w) jakýkoli inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonist angiotensinu používaný pro jakoukoli

chorobu, ale zvláště pro kardiovaskulární choroby;

x) jakýkoli β -blokátor používaný pro jakoukoli chorobu ale zvláště pro kardiovaskulární poruchy;

y) jakékoli antiepileptické léčivo používané pro jakoukoli chorobu, ale zvláště fenytoin, karbamazepin, valproat, ethosuximid, vigabatrin nebo lamotrigin pro léčbu epilepsie;

z) jakýkoli hypolipidemický prostředek pro léčení jakékoli choroby, ale zvláště fibraty a statiny používané pro snížení cholesterolu a modifikaci cholesterolu;

aa) jakýkoli orální hypoglykemické nebo inzulin zcitlivující prostředek používaný při ošetřování diabetu;

bb) jakékoli bisfosfonáty používané při ošetřování osteoporózy, Pagetovy choroby nebo rakoviny;

cc) jakákoli kontrastní činidla používaná v radiologii včetně diatrizoátových sloučenin, iodipamidu, ioglykamátů, iopanoátů, iofendylátu, iothalamátu, ioxaglatu, metrizamidu a příbuzných sloučenin;

dd) jakýkoli peptid nebo protein pro použití při léčbě chorob, pro které jsou samotné peptidy nebo proteiny vhodné, včetně inzulínu, kalcitoninu, erythropoietinu a jiných peptidů;

ee) jakýkoli vitamin používaný při léčbě jakékoli choroby, nebo používaný v potravinách, nutričních doplncích nebo přísadách pro potraviny jako cesta účinného poskytnutí vitaminů;

ff) jakýkoli antioxidant používaný při ošetření jakékoli choroby, ale zvláště těch chorob, ve kterých mohou být antioxidanty zvláště užitečné, včetně kardiovaskulárních chorob, rakoviny a zánětlivých poruch a jakýkoli antioxidant používaný jako potravinová nebo jiné konzervovadlo nebo jako složka potraviny, přísada do potravin nebo nutričního doplňku;

12.05.98

gg) jakékoli léčivo založené na porfyrinchlorinu ~~nebo~~
bakteriochlorinu zvláště jejich tetrakis(hydroxyfenylové)
deriváty používané při fotodynamické terapii rakovin.

24. 1,3-P ropandiol podle nároku 23, jako takový.