

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 065

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 379

(22) Přihlášeno: 14.02.1995

(30) Právo přednosti:
16.02.1994 DE 1994/4404848

(40) Zveřejněno: 13.09.1995
(Věstník č. 9/1995)

(47) Uděleno: 26.03.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.05.2002
(Věstník č. 5/2002)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 493/10 A 61 P 3/10
C 07 D 491/10
C 07 D 417/12
C 07 D 405/12
C 07 D 405/04
C 07 D 403/12
C 07 D 235/06
A 61 K 31/4166

(73) Majitel patentu:

HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, Frankfurt
am Main, DE;

(72) Původce vynálezu:

Hemmerle Horst dr., Lorsch, DE;
Schubert Gerrit dr., Kelkheim, DE;
Below Peter dr., Frankfurt, DE;
Herling Andreas dr., Bad Camberg, DE;
Burger Hans-Jörg dr., Frankfurt, DE;

(74) Zástupce:

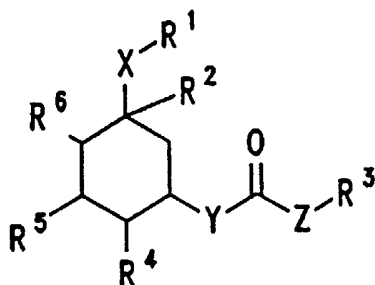
Kubát Jan ing., U průhonu 36, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Substituované estery cyklohexanolu, jejich
použití k léčení chorob a léčiva, která je
obsahují**

(57) Anotace:

Estery cyklohexanolu obecného vzorce I, ve kterém symboly R^1 , R^2 , R^3 a X představují organický zbytek, symboly R^4 , R^5 a R^6 znamenají vždy vodík nebo hydroxyl, a symboly Y a Z představují vždy kyslík, síru, dusík nebo organický zbytek, jsou farmakologicky účinné a lze je tedy použít jako léčiv, zejména k léčení cukrovky a jiných onemocnění, která se vyznačují zvýšeným vytvářením glukózy v játrech, nebo zvýšenou aktivitou systému glukóza-6-fosfatázy.



(I)

CZ 290065 B6

Substituované estery cyklohexanolu, jejich použití k léčení chorob a léčiva, která je obsahují

5 Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných esterů cyklohexanolu, jejich použití k léčení chorob a léčiv, které tyto sloučeniny obsahují.

10

Dosavadní stav techniky

Příznaky cukrovky (diabetes) se vyznačují zvýšeným obsahem cukru v krvi. U cukrovky závislé na inzulinu, nebo cukrovky typu I je příčinou odumírání β -buněk pankreatu produkujících inzulin, léčení se tedy provádí podáním inzulinu (substituční terapie). Cukrovka nezávislé na inzulinu nebo cukrovka typu II se naproti tomu vyznačuje sníženým účinkem inzulinu na svalovou a tukovou tkáň (rezistence vůči inzulinu) a zvýšenou produkci glukózy v játrech. Příčiny tohoto narušení látkové přeměny jsou ještě převážně nevysvětlené. Zavedená terapie sulfonylmočovinami se snaží kompenzovat rezistenci vůči inzulinu zvýšením uvolňování inzulinu samotným tělem, nevede však ve všech případech k normalizaci hladiny cukru v krvi a neumožňuje zastavit postup choroby. Mnozí diabetici typu II nakonec v důsledku „únavy“ β -buněk potřebují inzulin a trpí pozdějšími dopady, jako jsou katarakty, nefropatie a angiopatie.

20

Žádoucí jsou tudíž nové způsoby terapie pro léčení cukrovky typu II.

25

Koncentrace glukózy v krvi ve stavu potřeby se ustanoví pomocí produkce glukózy v játrech. Různé pracovní skupiny mohly ukázat, že zvýšení obsahu cukru v krvi u cukrovky typu II je v korelaci s proporcionálně zvýšeným uvolňováním glukózy z jater. Glukóza dodávaná z jater do krve může být vytvářena jak odbouráváním glykogenu v játrech (glykogenolýzou), tak též glukoneogenezí. Glukóza-6-fosfát je společným koncovým produktem jak glukoneogeneze tak i glykogenolýzy. Koncový stupeň hepatického uvolňování glukózy z glukóza-6-fosfátu je katalyzátor glukóza-6-fosfatázou (EC 3.1.3.9). Glukóza-6-fosfatáza vytváří v endoplazmatickém retikulu se vyskytující multienzymový komplex. Tento enzymový komplex se skládá z glukóza-6-fosfát-translokasy ležící v membráně endoplazmatického retikula, na lumenální straně endoplazmatického retikula lokalizované glukóza-6-fosfatázy a fosfát-translokasy (přehled viz: Ashmore J. a Weber G., „The Role of Hepatic Glucose-6-phosphatase in the Regulation of Carbohydrate Metabolism“, v Vitamins und Hormones, svazek XVII (Harris R. S., Marrian G. F., Thimann K. V., Ed.), 92 až 132, (1959), Burchell A., Waddell I. D., „The molecular basis of the hepatic microsome glucose-6-phosphatase system“, Biochem. Biophys. Acta 1092, 129 až 137 (1990)). Uvedená obsáhlá literatura ukazuje, že za všech zkoumaných podmínek, které v pokusech na zvířatech způsobovaly zvýšený obsah cukru v krvi, například streptozotocin, alloxan, cortison, thyroïdní hormon a hladovění, je rovněž zvýšená aktivita tohoto multienzymového komplexu. Na základě toho poukazují četná zkoumání na to, že zvýšená produkce glukózy pozorovaná u diabetiků typu II je spojena se zvýšenou aktivitou glukóza-6-fosfatázy.

45

Význam systému glukóza-6-fosfatázy pro normální homeostázu glukózy je dále potvrzen hypoglykemickými symptomy pacientů s chorobou uchovávání glykogenu typu Ib, kterým chybí translokasová složka systému glukóza-6-fosfatázy.

50

Snížení aktivita glukóza-6-fosfatázy pomocí vhodných účinných látek (inhibitorů) by mělo vést ke sníženému hepatickému uvolňování glukózy. Tyto účinné látky by měly být schopné přizpůsobit produkci glukózy játry efektivní periferní spotřebě. Takto snížený obsah glukózy v krvi v případě potřeby u diabetiků typu II může vykazovat též preventivní účinky z hlediska pozdějších dopadů cukrovky.

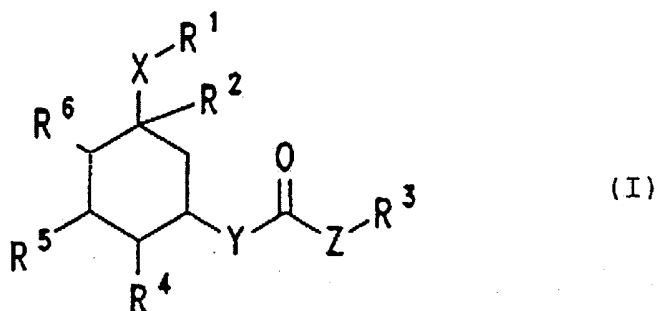
55

V literatuře je popsána řada nespecifických inhibitorů glukóza-6-fosfatázy, například florrhizin (Soodsma, J. F., Legler, B. a Nordlie, R. C., J. Biol. Chem. 242, 1955 až 1960, (1967)), 5,5'-di-thio-bis-2-nitrobenzoová kyselina (Wallin, B. K. a Arion, W. J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 48, 694 až 699 (1972)), 2,2'-diisothiokyanatostilben a 2-isothiokyanato-2'-acetoxystilben (Zoccoli, M. A. a Karnowski, M. L., J. Biol. Chem. 255, 1113 až 1119, (1980)). První terapeuticky využitelné inhibitory systému glukóza-6-fosfatázy jsou navrhovány v evropských patentových přihláškách č. 93 114 260.8 a č. 93 114 261.6.

Podstata vynálezu

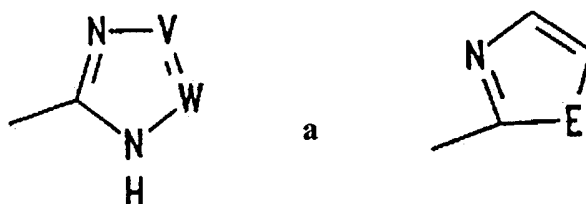
V následující části charakterizované deriváty cyklohexanu jsou nové, v chemické a biologické literatuře dosud nepopsané sloučeniny. Nyní bylo zjištěno, že estery určitých derivátů cyklohexanolu, například sloučeniny podle příkladu 4, velmi dobře inhibují systém glukóza-6-fosfatázy.

Vynález tedy popisuje estery cyklohexanolu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje skupinu CONHSO_2R^{14} nebo zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny vzorců



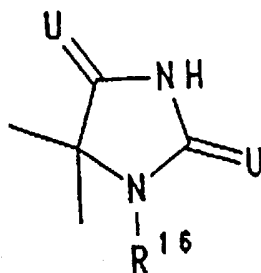
kde

E představuje atom kyslíku,

V znamená atom dusíku, a

W představuje atom dusíku,

nebo R^1 tvoří společně s R^2 kruh



kde

U představuje atom kyslíku,

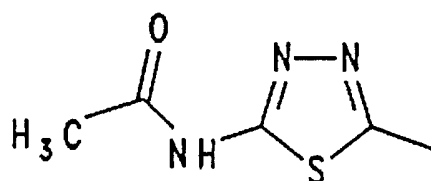
R^2 znamená skupinu $O\text{-alkyl}(R^{11})_n$ obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde n má hodnotu jedna, přičemž alkylový řetězec je nerozvětvený, rozvětvený nebo cyklický, nebo skupinu $O\text{-alkenyl}(R^{11})_n$ obsahující v alkenylové části 3 až 6 atomů uhlíku, kde n má hodnotu jedna, přičemž alkenylový řetězec je nerozvětvený, rozvětvený nebo cyklický,

R^3 , R^{11} a R^{13} představují vždy fenylovou skupinu, fenylovou skupinu substituovanou hydroxylovou skupinou nebo chlorem, imidazolylovou skupinu, benzoanelovanou nebo pyridinoanelovanou imidazolylovou skupinu, přičemž skupiny R^3 , R^{11} a R^{13} jsou stejné nebo rozdílné,

R^4 , R^5 a R^6 znamenají vždy atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu, přičemž skupiny R^4 , R^5 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné,

R^8 a R^9 představují vždy alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, thiazolylovou skupinu nebo jejich benzoanelovaný derivát, přičemž aromatický nebo heteroaromatický zbytek může být mono- nebo disubstituován substituenty vybranými ze souboru, zahrnujícího atom chloru, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a skupiny NR^8R^9 , nebo R^{14} představuje zbytek vzorce



X představuje skupinu $(CH_2)_m$, kde m má hodnotu nula, jedna, dva, tři nebo čtyři, skupina $CH=CH$, $C\equiv C$, CH_2OCH_2 nebo CH_2SCH_2 ,

Y znamená skupinu $(CH_2)_m$, kde m má hodnotu nula, jedna, dva, tři nebo čtyři, atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^8 ,

Z představuje skupinu $(CH_2)_m$, kde m má hodnotu nula, jedna, dva, tři nebo čtyři, atom síry, atom kyslíku, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu $S\text{-alkyl}$ obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu $CH=CH$, $CH=CF$, $CH=CCl$, $CH=CBr$, $CH_2\text{-C(O)}$, $CH_2\text{-CHF}$, $CH_2\text{-CHCl}$, $CH_2\text{-CHBr}$, $CH_2\text{-CHI}$, cykloalkylenovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, cykloalkenylenovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, skupinu $COOR^7$, $C\equiv C$,

nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu $\text{CH}=\text{C}(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})$, $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{13})$ nebo NR^8 ,

5 R^7 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, a

R^{16} znamená skupinu $\text{alkyl}(\text{R}^{11})_n$ obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž n má hodnotu jedna,

10 a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I obsahují řadu center stereoizomerie. Vynález se týká všech možných enantiomerů a diastereomerů. Všechny jsou zahrnuty v obecném vzorci I.

15 Pokud není uvedeno jinak, platí pro výše a níže uvedené významy, že:

Alkylové a alkoxylové zbytky uvedené ve významu symbolů R^7 , R^8 , R^9 , R^{16} a Z jsou s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Alkylové a alkenylové skupiny uvedené ve významu symbolů R^2 a R^{14} jsou s přímým řetězcem, s rozvětveným řetězcem, nebo jsou cyklické, přičemž kruh může tvořit také pouze část zbytku. Kromě toho může být jedna ze skupin CH_2 nahrazena atomem kyslíku, atomem síry, skupinou SO , SO_2 nebo NR^8 .

Nenasycené zbytky jsou nenasycené jednou nebo vícenásobně.

25 Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mohou, pokud obsahují karboxylovou skupinu, tvořit soli s anorganickými nebo organickými báze. Výhodné jsou soli s anorganickými báze, zejména fyziologicky přijatelné soli s alkalickými kovy, zejména soli se sodíkem a draslíkem.

30 Sloučeniny obecného vzorce I inhibují u savců systém glukóza-6-fosfatázy jater. Tyto sloučeniny jsou proto vhodné jako léčiva. Vynález tedy zahrnuje také léčiva na bázi sloučenin obecného vzorce I, popřípadě ve formě fyziologicky přijatelných solí.

35 Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli lze tedy použít k léčení chorob, které jsou spojeny se zvýšenou aktivitou systémů glukóza-6-fosfatázy.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli lze tedy také použít k léčení chorob, které jsou spojeny se zvýšenou produkcí glukózy v játrech.

40 Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli lze rovněž použít k léčení cukrovky typu II (cukrovky nezávislé na inzulinu nebo stařecké cukrovky).

Vynález dále zahrnuje použití sloučenin obecného vzorce I, popřípadě jejich solí, k výrobě léčiva k léčení cukrovky a jiných onemocnění, která se vyznačují zvýšeným vytvářením glukózy v játrech, nebo zvýšenou aktivitou systému glukóza-6-fosfatázy.

Působení sloučenin podle vynálezu na systém glukóza-6-fosfatázy se zkoumá v enzymovém testu s mikrosomy jater. Pro přípravu mikrosomové frakce obsahující glukóza-6-fosfatázu se použijí čerstvá játra ze samců krys (Wistar) a zpracují se, jak je popsáno v literatuře (Canfield, W. K. a Arion, W. J., J. Biol. Chem. 263, 7458 až 7460, (1988)). Tuto mikrosomovou frakci lze při teplotě -70°C uchovávat minimálně po dobu dvou měsíců, aniž by došlo k významné ztrátě aktivity.

55 Důkaz aktivity glukóza-6-fosfatázy se provede jak je uvedeno v literatuře (Arion, W. J. v Methods Enzymol. 174, Academic Press 1989, strana 58 až 67) pomocí stanovení fosfátu

- 5 uvolňovaného z glukóza-6-fosfátu. 0,1 ml směsi používané v testu obsahuje glukóza-6-fosfát v koncentraci 1 mmol / l, testovanou látku, 0,1 mg mikrosomové frakce a HEPES-pufr (4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-ethansulfonovou kyselinu) v koncentraci 100 mmol / l, hodnota pH činí 7,0. Reakce se zahájí přidáním enzymu. Po uplynutí 20 minut při teplotě místnosti se reakce ukončí přidáním 0,2 ml fosfátového činidla. Směs se inkubuje po dobu 30 minut při teplotě 37 °C, a nakonec se změří absorpce (A) modré barvy při 570 nm. Inhibiční účinnost testované látky vyjádří srovnáním s kontrolní reakcí, která neobsahuje testovanou látku, podle vzorce

$$10 \quad \text{procento potlačení} = \frac{A(\text{kontrola}) - A(\text{testovaná látka})}{A(\text{kontrola})} \times 100$$

- 15 Poté se vyjádří inhibiční účinnost testované látky jako funkce použité koncentrace testované látky, a z toho se vypočítá koncentrace potřebná pro 50% potlačení aktivity enzymu (IC₅₀).

V případě následujících sloučenin se získají tyto hodnoty IC₅₀:

Sloučenina	IC ₅₀ (μm)
4	0,02
9	0,3
19	0,8

- 20 Dalším předmětem vynálezu je léčivo, které obsahuje jednu nebo více sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I nebo/a jejich farmakologicky přijatelných solí.

- 25 Léčiva se vyrobí pomocí o sobě známých postupů, které jsou pro odborníka běžné. Jako léčivo se farmakologicky účinné sloučeniny podle vynálezu (účinné látky) buďto jako takové, nebo zejména v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami, začleňují do formy tablet, dražé, kapslí, čípků, emulzí, suspenzí, granulí, prášků, roztoků nebo preparátů s postupným uvolňováním účinné látky, přičemž obsah účinné látky výhodně činí 0,1 až 95 %.

- 30 Které pomocné látky jsou vhodné pro požadovanou formulaci léčiva je odborníkovi zřejmé na základě jeho odborných znalostí. Vedle rozpouštědel, pojidel gelů, základů pro čípky, pomocných látek pro vytváření tablet a jiných nosičů účinných látek je možné použít například antioxidační činidla, dispergátory, emulgátory, činidla proti pění, činidla ovlivňující chuť, konzervační činidla, pomocná rozpouštědla nebo barviva.

- 35 Účinné látky lze aplikovat místně, orálně, parenterálně nebo intravenózně, přičemž výhodný způsob aplikace závisí na léčené chorobě. Výhodné je orální podávání.

- 40 Pro orální aplikační formy se účinné sloučeniny smísí s pro ně vhodnými přídavnými látkami, jako jsou nosiče, stabilizátory nebo inertní ředidla a obvyklými způsoby se začlení do vhodných lékových forem, jako jsou tablety, dražé, zasouvací kapsle, vodné, alkoholické nebo olejové suspenze nebo vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče je možné použít například arabskou gumu, oxid hořečnatý, uhličitán hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukózu nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Může se provádět příprava granulátu jak suchou tak vlhkou cestou. Jako olejové nosiče nebo ředidla přicházejí v úvahu rostlinné nebo živočišné oleje, jako je slunečnicový olej nebo rybí tuk.

- 50 Pro subkutánní nebo intravenózní aplikace se účinné sloučeniny nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, pokud je to žádoucí společně s pro ně běžnými látkami jako pomocnými rozpouštědly, emulgátory nebo dalšími pomocnými látkami upraví do formy roztoku, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například voda, fyziologický roztok soli nebo

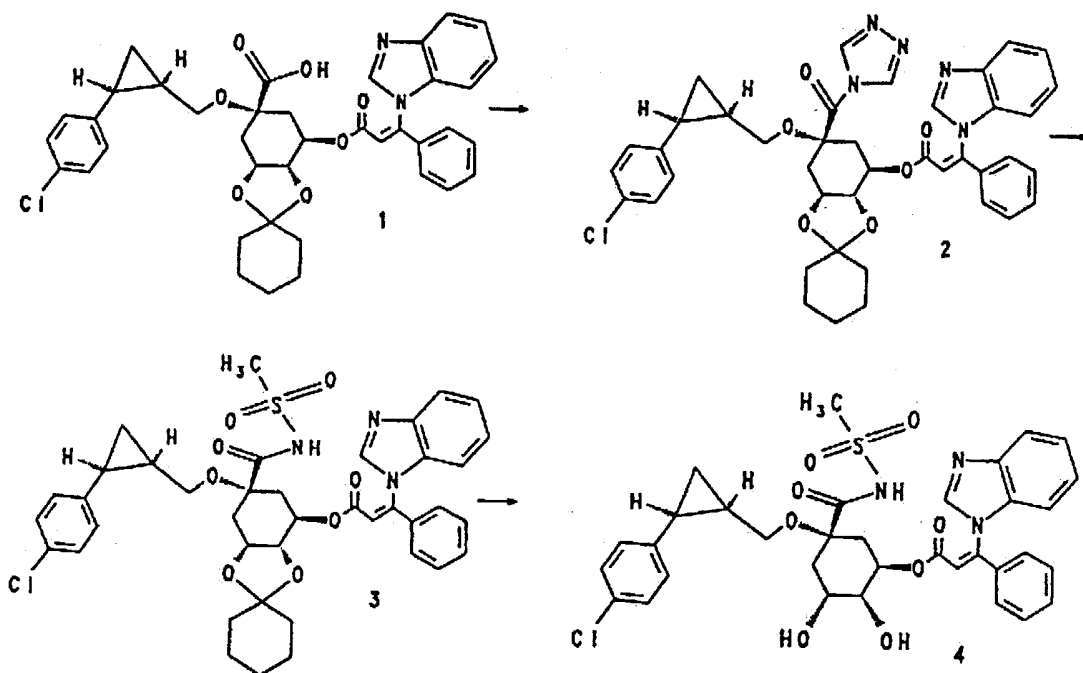
alkohol, například ethanol, propanol, glycerin, a kromě toho také cukerné roztoky, jako je roztok glukózy nebo mannitolu, nebo také směsi různých rozpouštědel.

- Jako farmaceutické prostředky pro místní a lokální použití jsou vhodné oční kapky, které obsahuje účinnou sloučeninu ve vodném nebo olejovém roztoku. Pro použití do nosu jsou vhodné aerosoly a spraye, jakož i hrubé prášky, které se rychlým vdechnutím přijmou do nosních dírek, a zejména nosní kapky, které obsahují účinnou sloučeninu ve vodném nebo olejovém roztoku.
- Dávkování podávané účinné látky obecného vzorce I a to, jak často se podává, závisí na intenzitě účinku a době účinku použité sloučeniny podle vynálezu, kromě toho též na druhu léčené choroby a síle jejích projevů, jakož i na pohlaví, věku, hmotnosti a individuálních potřebách léčeného savce. V průměru leží doporučená denní dávka sloučeniny podle vynálezu u savce o hmotnosti přibližně 75 kg – v první řadě člověka – v rozmezí od zhruba 1 do 500 mg, zejména od zhruba 10 do 250 mg, přičemž je možné v případě potřeby aplikaci provádět ve více dávkách za den, a popřípadě mohou být dávky též nižší nebo vyšší.

Výrobu sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I objasňují následující příklady provedení vynálezu. Termín teplota místnosti označuje teplotu od 20 do 25 °C.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1



Příprava sloučeniny 2 ze sloučeniny 1

- 3,7 g (0,054 mol) karboxylové kyseliny 1 (výroba srov. evropská patentová přihláška č. 93 114 261.6, postup A reakčního schématu, prvek 68B) se rozpustí ve 36 ml bezvodého dimethylformamidu, při teplotě místnosti v atmosféře argonu se přidá 1,81 g (0,011 mol) N,N'-karbonyl-di(1,2,4-triazolu) a směs se zahřívá po dobu 1,5 hodiny na teplotu 50 až 60 °C. Po ochlazení se 0,15M roztok sloučeniny 2 použije bez dalšího zpracování v následujícím reakčním stupni.

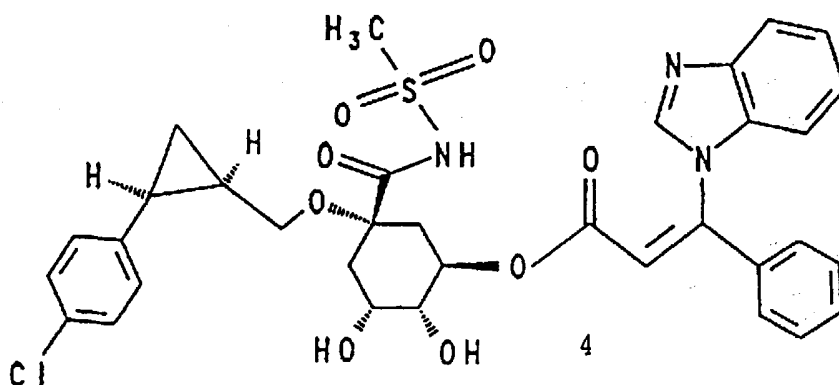
Příprava sloučeniny 3 ze sloučeniny 2

- 0,057 g (0,006 mol) methansulfonamidu se rozpustí ve 3 ml bezvodého dimethylformamidu a při teplotě místnosti se přidá 0,02 g (0,0066 mol) 80% natriumhydridu v oleji. Suspenze se míchá po dobu 45 minut při teplotě 50 až 60 °C. Poté se při této teplotě po kapkách přidá 3,1 ml (0,00047 mol) 0,15M roztoku triazolu 2. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 60 °C. Poté se reakční směs přidá do nasyceného roztoku chloridu amonného, přičemž se vysráží produkt 3 ve formě amorfni pevné látky. Sraženina se odsaje, promyje destilovanou vodou a takto získaná pevná látka se suší po dobu 3 hodin při tlaku 1,33 Pa a teplotě 40 °C nad chloridem vápenatým. Získá se 0,248 g sloučeniny 3.

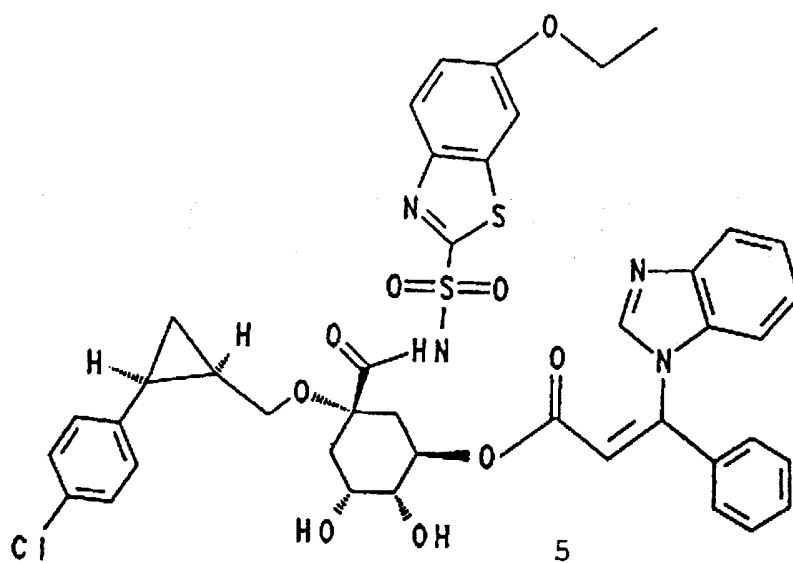
Příprava sloučeniny 4 ze sloučeniny 3

- 0,24 g (0,000316 mol) cyklohexylidenketalu 3 se vnese do 10 ml dioxanu a při teplotě místnosti se za intenzivního míchání přidá 1,6 ml (0,0032 mol) 2M kyseliny chlorovodíkové. Čirý roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 50 až 60 °C. Poté se reakční roztok ochladí na teplotu 10 až 20 °C a pH reakčního roztoku se titrováním 1M hydroxidem sodným upraví na hodnotu 3, roztok se naředí 20 ml destilované vody a reakční směs se odpařuje ve vakuu tak dlouho, až už se neoddestilovává žádný dioxan. Mícháním s vodou pomalu krystalizuje sraženina, která se odsaje a promyje vodou. Po vysušení při teplotě 40 °C ve vysokém vakuu se získá 0,18 g sloučeniny 4 ve formě bezbarvé pevné látky.

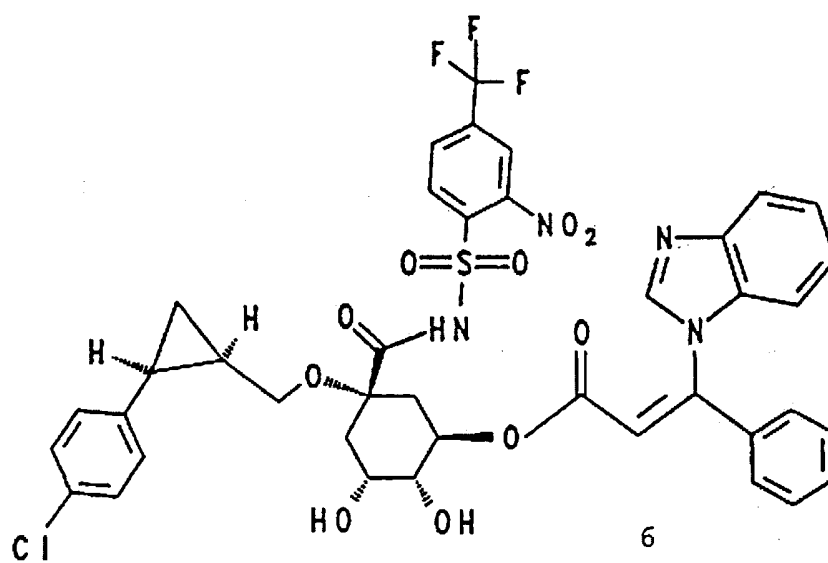
Tímto způsobem se syntetizují následující sloučeniny obecného vzorce I:



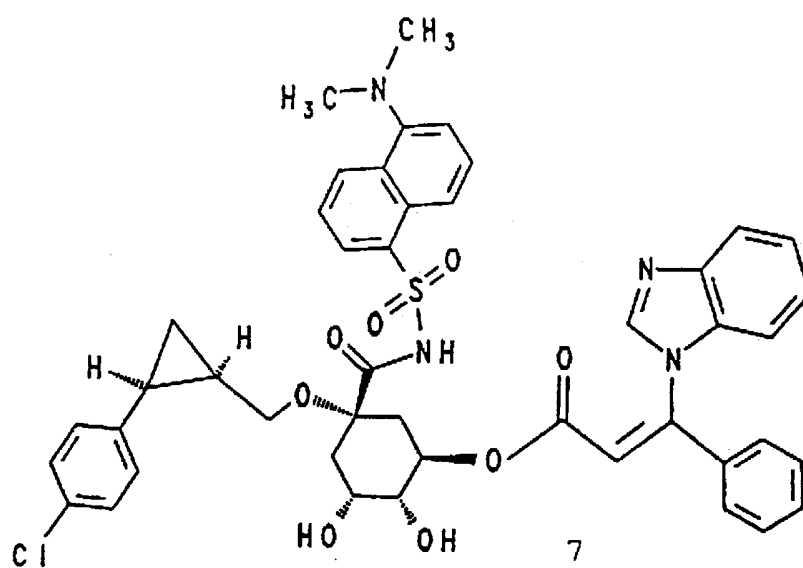
Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 680 (M+H⁺)



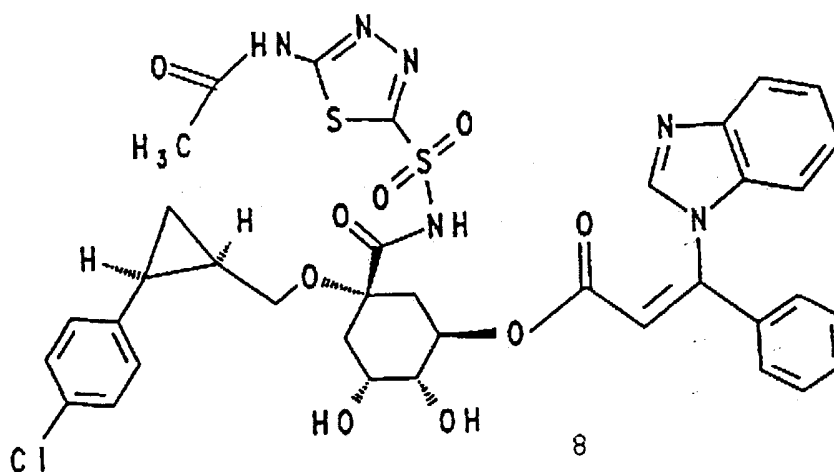
Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 843 (M+H⁺)



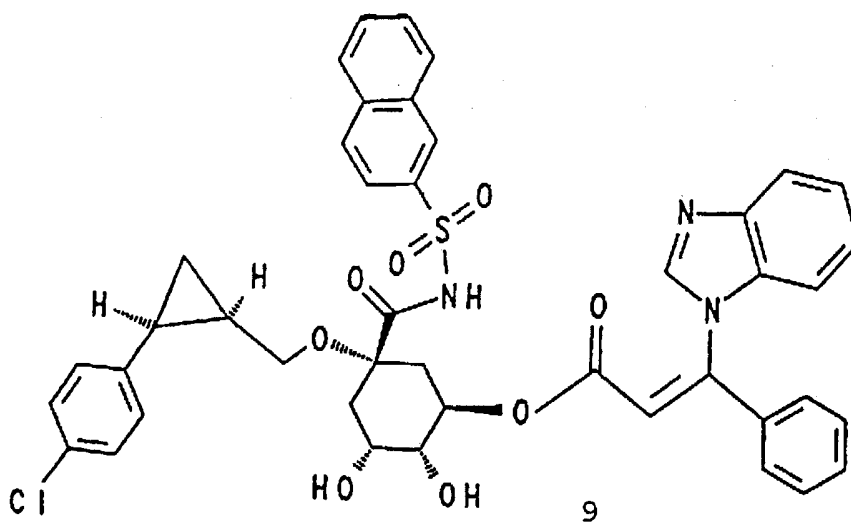
Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 855 (M+H⁺)



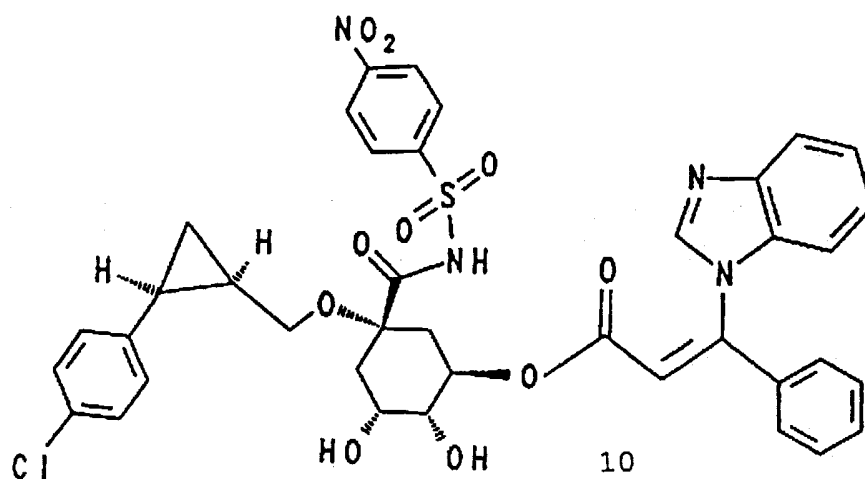
Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 835 (M+H⁺), 418 (M+2H⁺)



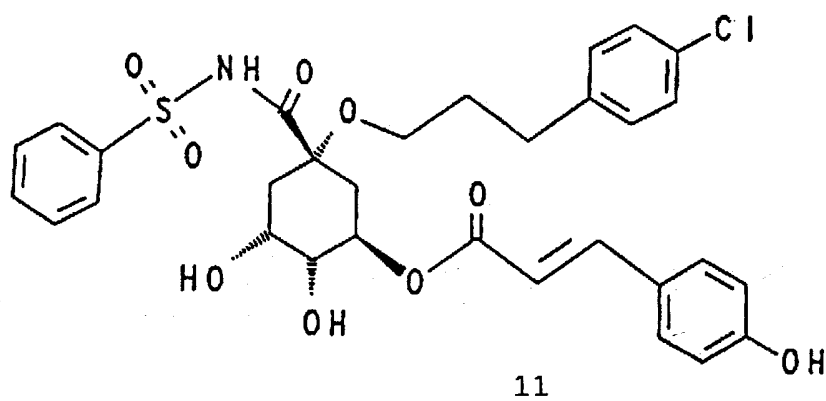
5 Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 807 (M+H⁺)



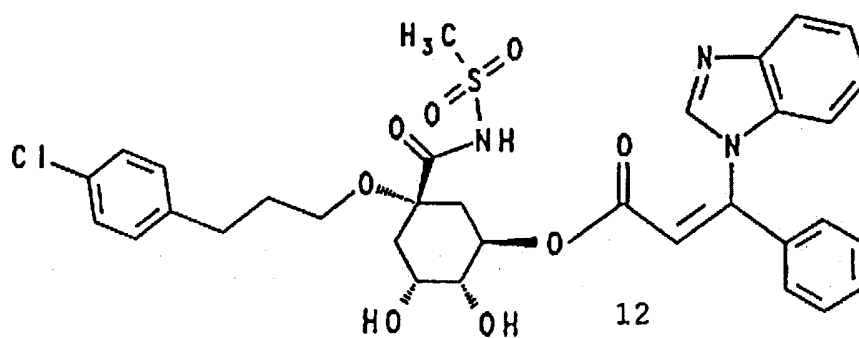
Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 792 (M+H⁺)



Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 787 (M+H⁺)

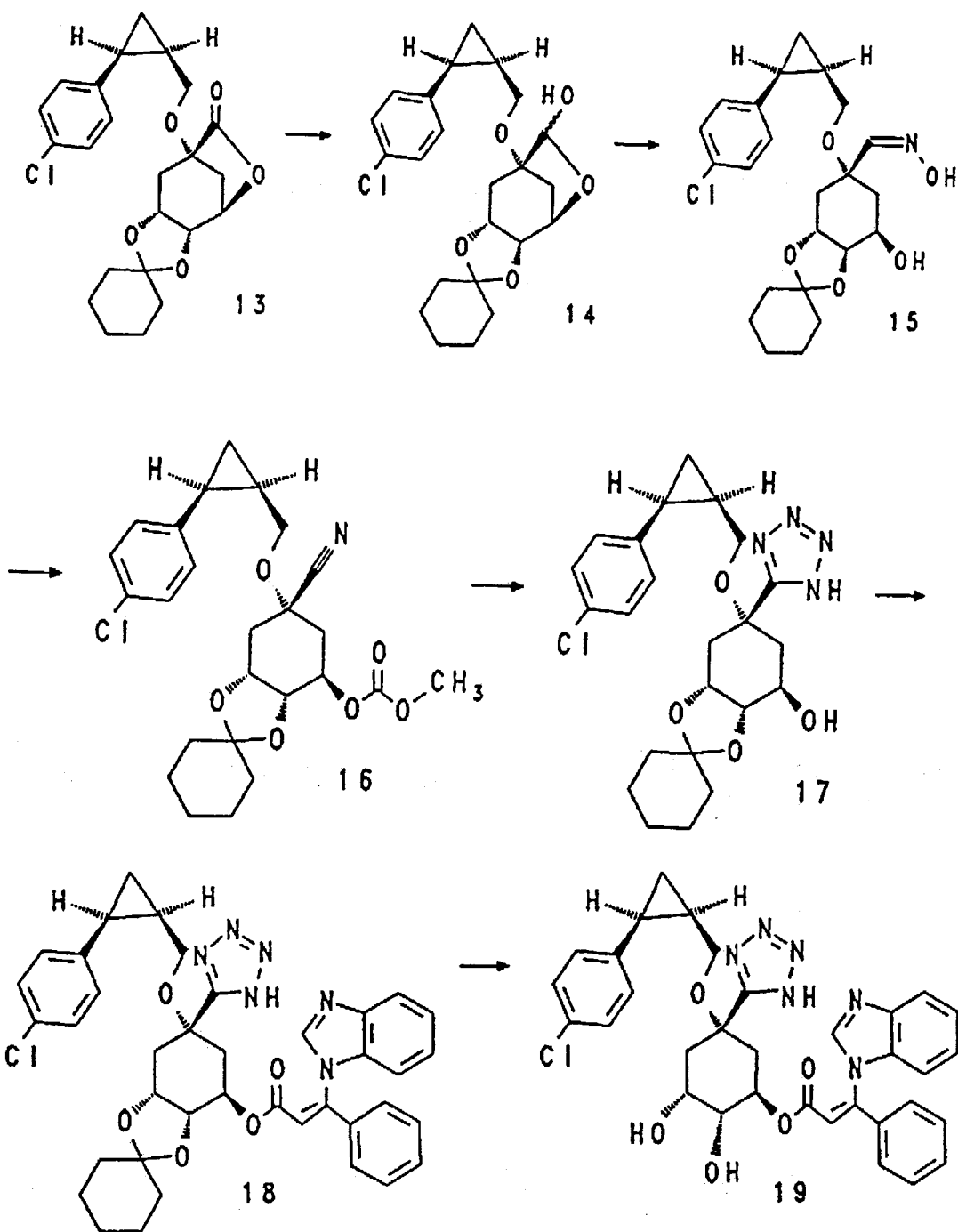


5 Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 630 (M+H⁺)



Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 668 (M+H⁺)

Příklad 2



Příprava sloučeniny 14 ze sloučeniny 13

5

5,0 g (0,012 mol) laktanu 13 (výroba srov. evropská patentová přihláška č. 93 114 261.6, postup A reakčního schématu, prvek 68B) se rozpustí v 80 ml bezvodého toluenu a při teplotě -78°C se v atmosféře argonu přikape 10 ml (0,012 mol) 1,2M roztoku diisobutylaluminium-hydridu v hexanu. Po jedné hodině při teplotě -50°C se provede hydrolýza nasyceným roztokem chloridu amonného. Provede se extrakce ethylacetátem, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Organická fáze se odpaří ve vakuu a takto získaný laktol 14 se bez dalšího čištění použije v následujícím reakčním stupni.

10

Příprava sloučeniny 15 ze sloučeniny 14

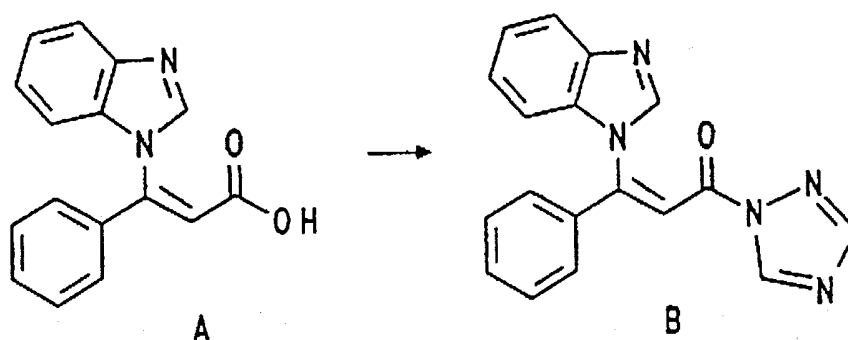
4,6 g (0,011 mol) laktolu 14 a 0,761 g (0,011 mol) hydroxylamin–hydrochloridu se rozpustí v 50 ml methanolu. Přidá se 750 mg (0,014 mol) hydroxidu draselného. Tento roztok se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Poté se k roztoku přidá 300 ml methylterc.butyletheru, promyje se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a organická fáze se po vysušení síranem hořečnatým odpaří ve vakuu. Odparek se chromatograficky vyčistí na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n–heptanu v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 3,6 g oximu 15 ve formě bezbarvé olejovité látky.

Příprava sloučeniny 16 ze sloučeniny 15

20,0 g (0,046 mol) oximu 15 se vnese do 200 ml bezvodého dichlormethanu a přidá se 23,0 g (0,14 mol) N,N'–karbonylimidazolu. Dochází k silnému vývoji plynu. Po 14 hodinách při teplotě místnosti se k reakčnímu roztoku přidá 100 ml methanolu a roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 4 hodin. Roztok se odpaří do sucha na rotační odparce a zbytek se vyjme methylterc.butyletherem. Organická fáze se promyje směsí vody a 0,1M roztoku hydrogensíranu draselného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se chromatograficky vyčistí na silikagelu s velikostí částic silikagelu 35 až 70 μm za použití směsi ethylacetátu a n–heptanu v poměru 1 : 5 jako elučního činidla s tím, že na konci se podíl n–heptanu sníží na poměr 1 : 3. Získá se 12,9 g nitrilu 16 ve formě bezbarvé olejovité látky.

Příprava sloučeniny 17 ze sloučeniny 16

12,9 g (0,0286 mol) nitrilu 16 se rozpustí ve 250 ml bezvodého toluenu a zahřívá na teplotu 110 °C. V průběhu tří dnů se po 24 hodinách přidává vždy 5,89 g (0,0286 mol) trimethylcínazidu. Poté se reakční roztok odpaří ve vakuu a k odparku se za intenzivního míchání přidá 50 ml 10M hydroxidu sodného a 20 ml tetrahydrofuranu. Vznikající sodná sůl sloučeniny 17 se odsaje, suspenduje se v destilované vodě a okyslí 2M kyselinou octovou. Provede se extrakce ethylacetátem, spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 7,7 g tetrazolu 17.



Příprava výchozí sloučeniny B ze sloučeniny A

274 mg (0,001 mol) karboxylové kyseliny A (výroba srov. evropská patentová přihláška č. 93 114 261.6, postup I) se v atmosféře argonu při teplotě místnosti rozpustí. Ve 20 ml bezvodého dimethylformamidu a přidá se 180,4 mg (0,0011 mol) N,N'–karbonyldi(1,2,4–triazolu). Reakční roztok se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 60 °C. Získaný roztok sloučeniny B se bez dalšího zpracování použije v následujícím reakčním stupni.

Příprava sloučeniny 18 ze sloučeniny 17

3,0 g (0,00652 mol) sloučeniny 17 se v atmosféře argonu rozpustí ve 30 ml bezvodého dimethylformamidu a při teplotě místnosti se přidá 0,70 g (0,023 mol) 80% disperze natriumhydridu

v oleji. Po jedné hodině se přikape 157 ml (0,0078 mol) 0,5M roztoku sloučeniny B v dimethylformamidu a směs se opět míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Poté se reakční roztok přidá do nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Smíchané organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad

5 síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Surový produkt se chromatograficky vyčistí na silikagelu o velikosti částic 35 až 70 μm za použití směsi ethylacetátu, n-heptanu, methanolu a ledové kyseliny octové v poměru 30 : 10 : 2 : 1 jako elučního činidla. Získá se ester 18 ve formě amorfní pevné látky.

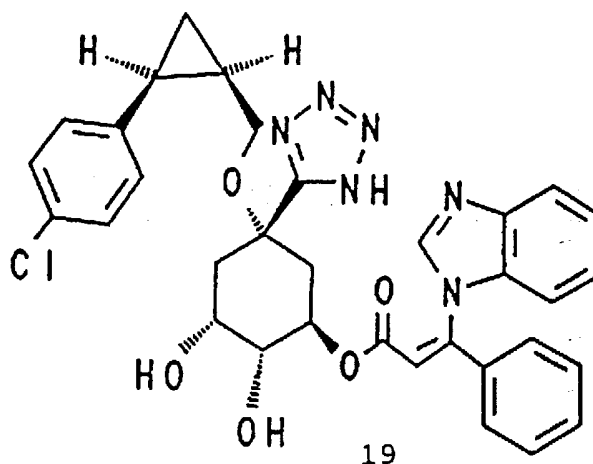
10 Příprava sloučeniny 19 ze sloučeniny 18

3,8 g (0,0053 mol) cyklohexylidenové sloučeniny 18 se vyjme 150 ml dioxanu a za míchání se přidá 10 ml (0,02 mol) 2M kyseliny chlorovodíkové. Tento roztok se zahřívá po dobu 2 hodin na

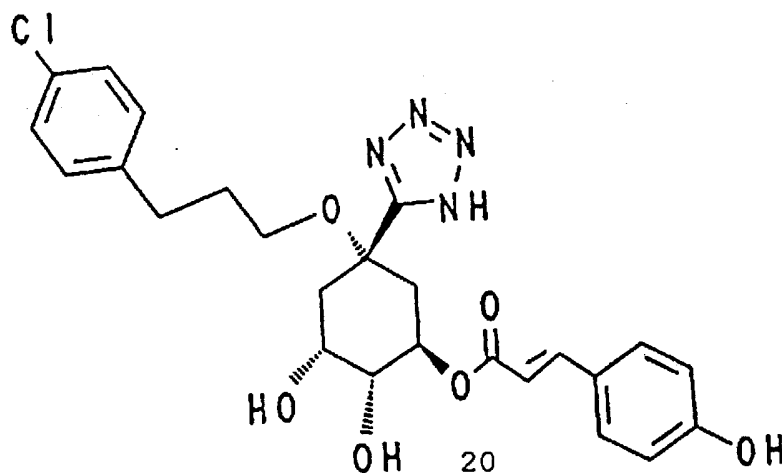
15 teplotu 60 °C. Poté se upraví hodnota pH reakčního roztoku 18 ml 1N hydroxidu sodného na 3 a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce. Odparek se vyjme ethylacetátem a vzniklá sraženina se odfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se chromatograficky vyčistí na silikagelu o velikosti částic 35 až 70 μm za použití směsi ethylacetátu, methanolu, vody a ledové kyseliny octové v poměru 4 : 1 : 1 : 0,5 jako elučního činidla. Získá se 2,5 g sloučeniny 19 ve formě bezbarvého amorfní pevné látky.

20

Tímto způsobem se syntetizují následující sloučeniny obecného vzorce I:

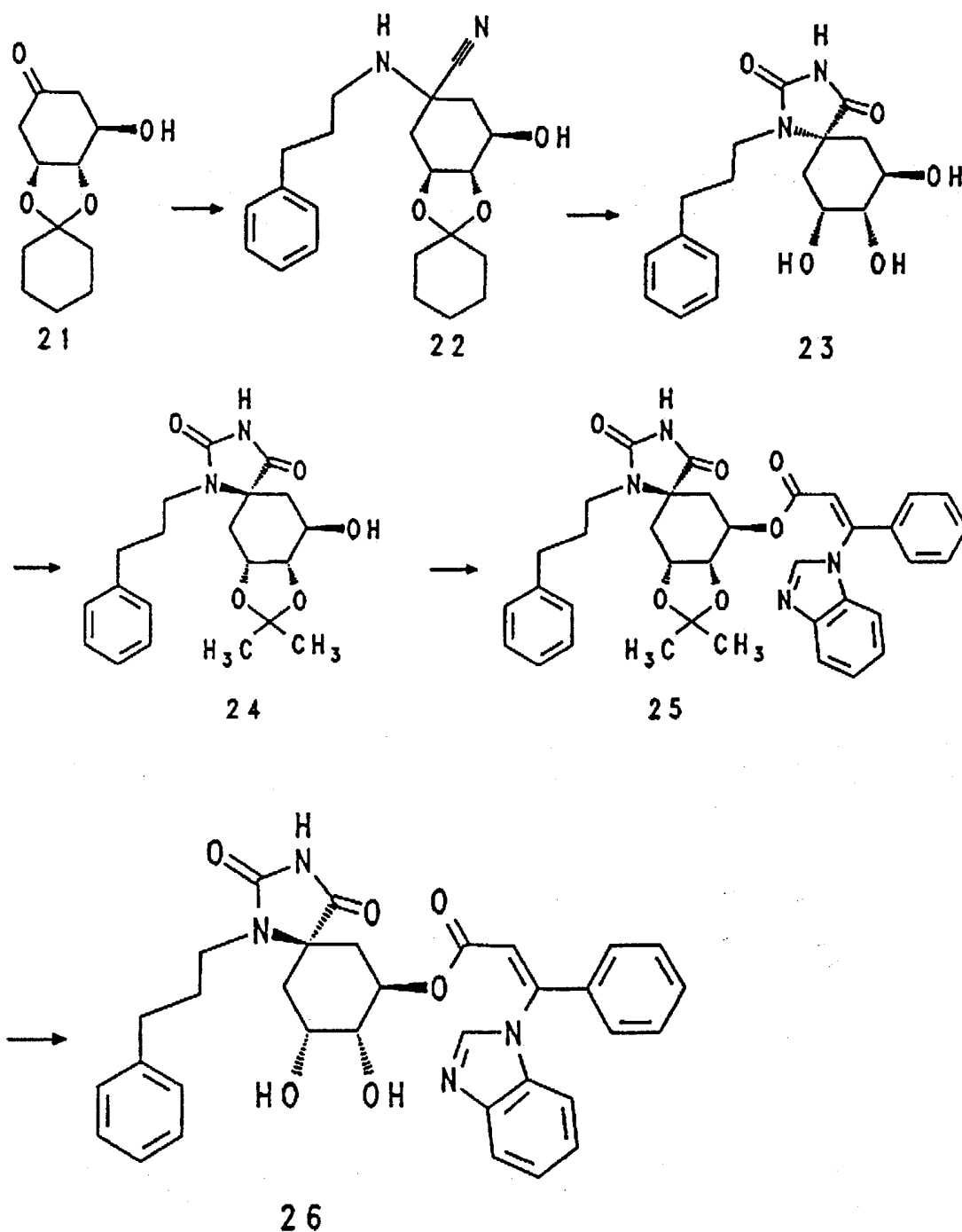


Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 627 ($\text{M}+\text{H}^+$)



25 Hmotová spektrometrie (FAB) m/z: 515 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Příklad 3



Příprava sloučeniny 22 ze sloučeniny 21

5

2,26 g (0,01 mol) ketonu 21 známého z literatury (srov. J. C. Barrier a kol., *Helv. Chim. Acta* 66, 296 (1983)) a 4,29 g (0,025 mol) 3-fenylpropylamin–hydrochloridu se v atmosféře argonu vnese do 5 ml methanolu a 3 ml destilované vody. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a přikape se roztok 1,63 g (0,025 mol) kyanidu draselného ve 4 ml destilované vody. Reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě 0 °C a po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti a poté se za míchání vnese do směsi ledu a vody a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se třikrát promyjí destilovanou vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Získá se 5,0 g surového produktu 22, který se použije bez dalšího čištění v následujícím reakčním stupni.

10

Příprava sloučeniny 23 ze sloučeniny 22

- 3,7 g (0,01 mol) kyanosloučeniny 22 se rozpustí v 8 ml ledové kyseliny octové a za míchání při teplotě místnosti se přidá roztok 1,62 g (0,02 mol) kyanátu draselného ve 4 ml destilované vody. Reakční roztok se míchá po dobu 75 minut při teplotě místnosti a poté se vnese do směsi ledu a vody, dvakrát se extrahuje ethylacetátem a smíchané organické fáze se promyjí jednou destilovanou vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Po usušení síranem hořečnatým se organická fáze odpaří ve vakuu, takto získaný olejovitý odparek se rozpustí ve 4 ml dioxanu a k tomuto roztoku se za míchání přidá 10 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Po jedné hodině míchání při teplotě 55 °C se reakční směs vylije do směsi ledu a vody a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí třikrát vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Olejovitý odparek se chromatograficky vyčistí na silikagelu o velikosti částic 35 až 70 µm za použití směsi ethylacetátu, n-heptanu, methanolu a ledové kyseliny octové v poměru 20 : 10 : 2 : 1 jako elučního činidla. Získá se 0,36 g produktu 23.

Příprava sloučeniny 24 ze sloučeniny 23

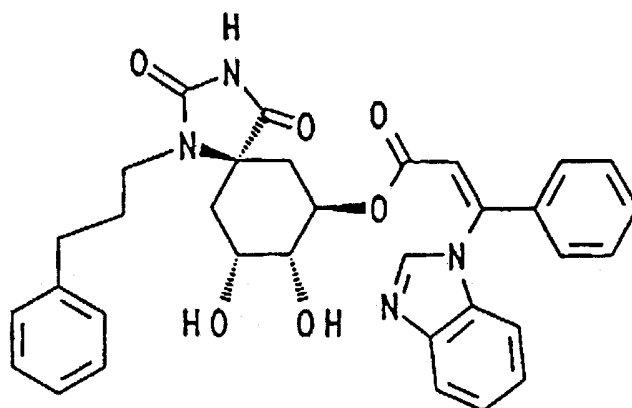
- 0,36 g (0,00106 mol) sloučeniny 23 se rozpustí v 1,09 ml (0,0106 mol) dimethoxypropanu a 20 ml bezvodého dichlormethanu. Přidá se 26 mg (10 mol%) pyridin-para-toluen-sulfonátu. Směs se zahřívá po dobu 45 minut na teplotu 40 °C. Poté se reakční roztok přidá k nasycenému roztoku hydrogensíranu sodného, extrahuje se ethylacetátem a smíchané organické fáze se vysuší síranem hořečnatým. Zbytek se chromatograficky vyčistí na silikagelu o velikosti částic 35 až 70 µm za použití směsi ethylacetátu a n-heptanu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla. Získá se 0,24 g sloučeniny 24 jako bezbarvé pevné látky.

Příprava sloučeniny 25 ze sloučeniny 24

- 230 mg (0,0006 mol) hydroxysloučeniny 24 se rozpustí v 10 ml bezvodého dimethylformamidu a při teplotě místnosti v atmosféře argonu se přidá 55 mg (0,00184 mol) 80% disperze natriumhydridu v oleji. Po 30 minutách při teplotě místnosti se přikape 22 ml 0,5M roztoku sloučeniny B v dimethylformamidu. Po dalších 30 minutách při této teplotě se získá čirý roztok, ke kterému se přidá nasycený roztok chloridu amonného, přičemž se vysráží produkt 25 ve formě amorfnní pevné látky. Tento produkt se odsaje a vysuší ve vakuu. Získá se 310 mg sloučeniny 25.

Příprava sloučeniny 26 ze sloučeniny 25

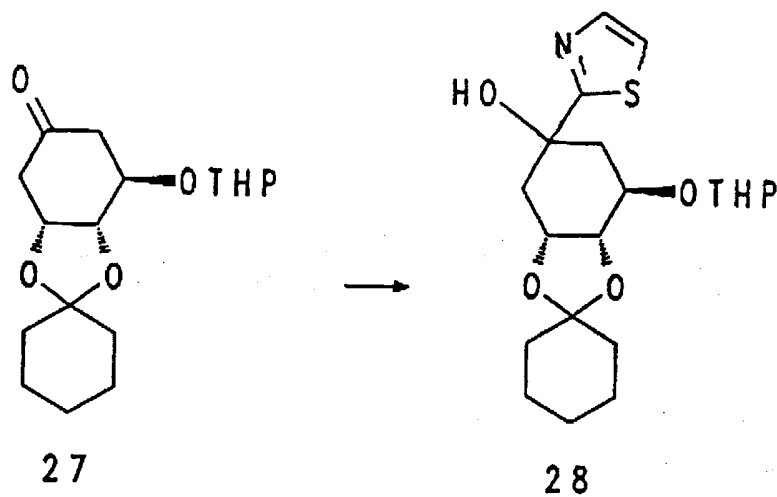
- 290 mg (0,00047 mol) sloučeniny 25 se rozpustí ve 30 ml dioxanu a při teplotě místnosti se za intenzivního míchání přidají 4 ml (0,008 mol) 2M kyseliny chlorovodíkové. Po dvou hodinách míchání při teplotě 50 °C se reakční roztok ochladí na teplotu 10 až 20 °C a pH se upraví titrací 1M hydroxidem sodným na hodnotu 3. Roztok se odpaří ve vakuu, olejovitý odparek se vyjme isopropanolem, sůl ve formě sraženiny se odfiltruje a filtrát se opět odpaří ve vakuu. Zbytek se smíchá s methylterc.butyletherem a amorfnní sraženina se odsaje. Po usušení ve vakuu se získá 140 mg sloučeniny 26, která je koncovým produktem obecného vzorce I



26

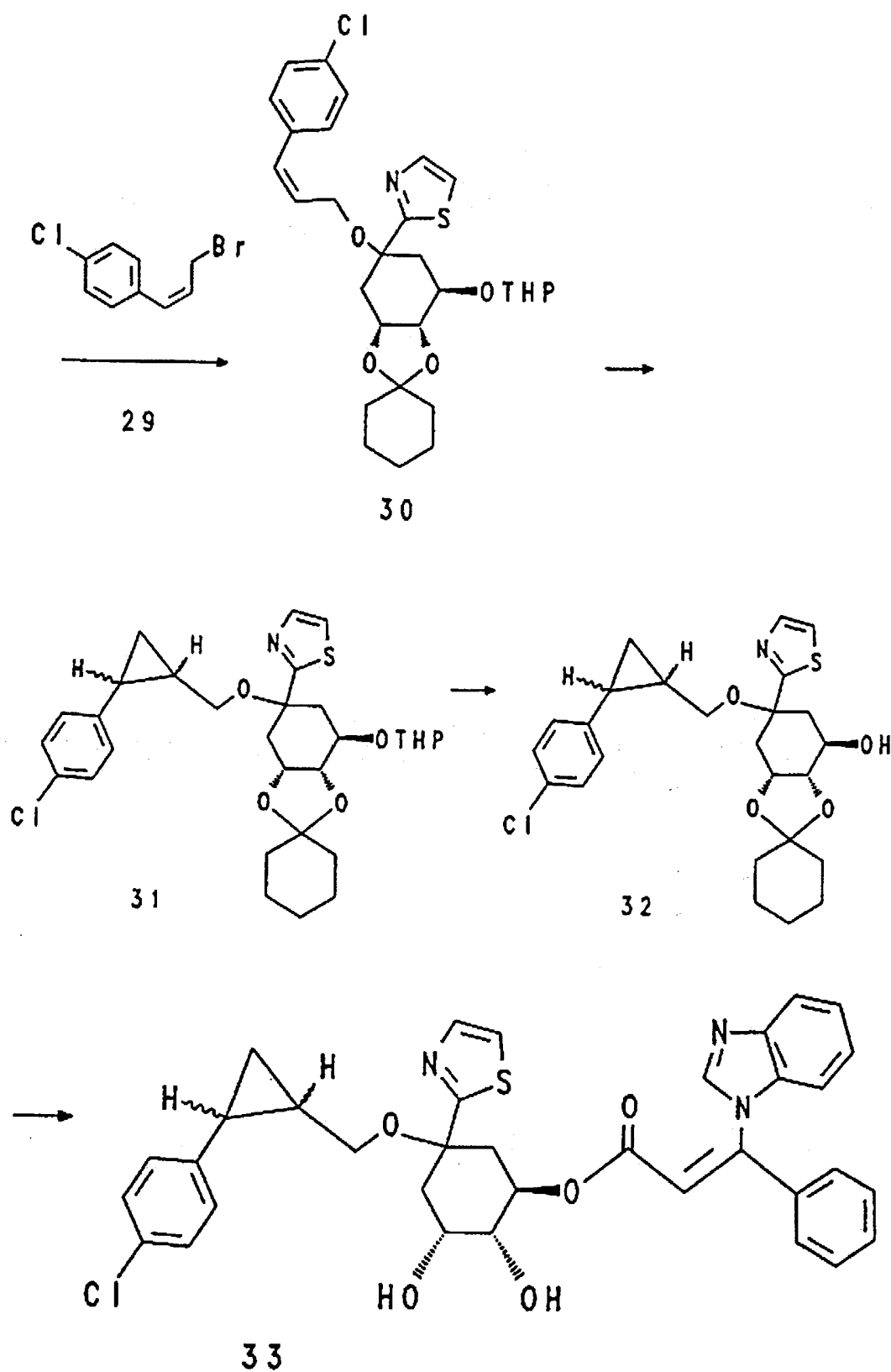
Hmotová spektrometrie (FAB) m/z : 581 ($M+H^+$)

5 Příklad 4



27

28



Legenda:

zkratka THP ve výše uvedených vzorcích označuje tetrahydropyranolovou skupinu

5 Příprava sloučeniny 28 ze sloučeniny 27

26,4 g (14,5 ml, 0,161 mol) 2-bromthiazolu se v atmosféře argonu rozpustí v 500 ml bezvodého diethyletheru a při teplotě -78°C se přikape 107,5 ml 1,5M roztoku n-butyllithia v hexanu. Směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě -78°C a poté se přikape roztok 25,0 g (0,081 mol) ketonu 27 (srov. evropská patentová přihláška č. 92 114 260.8, schéma vzorců 4, sloučenina 23B) v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční roztok se nechá v průběhu 30 minut ohřát na teplotu -30°C . Poté se reakční roztok přidá k roztoku chloridu amonného, extrahuje se ethylacetátem, smíchané organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Organická fáze se odpaří ve vakuu a odparek se chromatograficky vyčistí na silikagelu o velikosti částic 35 až 70 μm za použití směsi ethylacetátu a heptanu v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 23,3 g (77 %) sloučeniny 28 ve formě husté olejovité látky.

Příprava sloučeniny 30 ze sloučeniny 28

15,0 g (0,038 mol) alkoholu 28 se rozpustí ve 250 ml bezvodého dimethylformamidu a při teplotě 0 až 10°C se přidá 1,5 g (0,05 mol) natriumhydridu. Směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě 10°C , poté se ochladí na teplotu 0°C a přikape se 13,2 g (0,057 mol) cis-3-(4-chlorfenyl)propenylbromidu (sloučenina 29) rozpuštěného ve 30 ml bezvodého dimethylformamidu. Reakční roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá po dobu 2 hodin. Poté se reakční roztok přidá k nasycenému roztoku chloridu amonného, extrahuje se ethylacetátem a smíchané organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným se organická fáze odpaří ve vakuu a chromatograficky se vyčistí na silikagelu o velikosti částic 35 až 70 μm za použití směsi ethylacetátu a n-heptanu v poměru 1 : 2 jako elučního činidla. Získá se 19,0 g thiazolu 30 ve formě husté olejovité látky.

30

Příprava sloučeniny 31 ze sloučeniny 30

56,6 ml 1,1M roztoku diethylzinku v toluenu se při teplotě 0°C v atmosféře argonu přikape do 250 ml bezvodého dichlormethanu a poté se při teplotě 0°C přidá 9,0 ml (0,125 mol) chlorjodmethanu. Reakční roztok se míchá po dobu 30 minut při stejné teplotě a poté se přikape 17,0 g (0,031 mol) olefinu 30, rozpuštěného ve 30 ml bezvodého dichlormethanu. Směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti. Po dvou hodinách se reakční roztok přidá k nasycenému roztoku chloridu amonného, extrahuje se ethylacetátem a smíchané organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným se organická fáze odpaří ve vakuu a odparek se smíchá s methylterc.butyletherem. Sraženina se odfiltruje (jako vedlejší reakce proběhla methylace dusíku v thiazolovém kruhu) a filtrát se znovu odpaří. Získá se 4,2 g (24 %) sloučeniny 31 ve formě husté olejovité látky.

40

Příprava sloučeniny 32 ze sloučeniny 31

45

4,2 g (0,008 mol) sloučeniny 31 se rozpustí ve 100 ml methanolu a 150 ml dichlormethanu a při teplotě místnosti se přidá 0,7 g (0,003 mol) pyridinium-p-toluensulfonátu. Čirý roztok se nechá stát po dobu 14 hodin při teplotě místnosti, přidá se 20 ml 1N roztoku hydrogenuhličitanu sodného a tato směs se odpařuje tak dlouho, až zbývá již jen vodná fáze. Tato fáze se extrahuje ethylacetátem, smíchané organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatograficky vyčistí na silikagelu o velikosti částic 35 až 70 μm za použití směsi ethylacetátu a n-heptanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se 1,82 g (51 %) sloučeniny 32 ve formě bezbarvé olejovité látky.

50

Příprava sloučeniny 33 ze sloučeniny 32

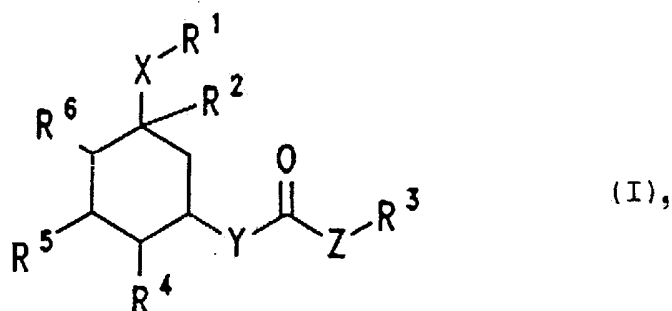
5 Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 pro výrobu sloučeniny 19 ze sloučeniny 17 se ze sloučeniny 32 dvoustupňově získá sloučeniny 33 obecného vzorce I ve formě amorfní pevné látky.

Hmotová spektrometrie (FAB) m/z : 542 ($M+H^+$)

10

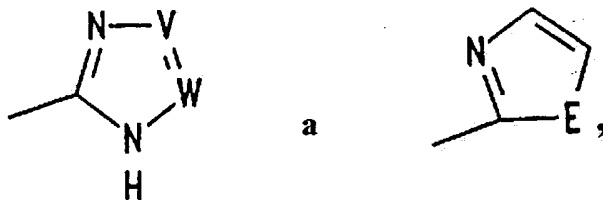
PATENTOVÉ NÁROKY

15 1. Estery cyklohexanolu obecného vzorce I



ve kterém

20 R^1 představuje skupinu $CONHSO_2R^{14}$ nebo zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího skupiny vzorců



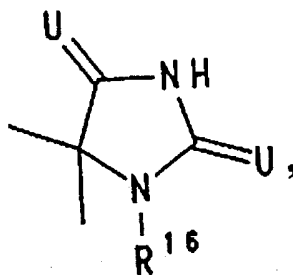
kde

25 E představuje atom kyslíku,

V znamená atom dusíku, a

W představuje atom dusíku,

30 nebo R^1 tvoří společně s R^2 kruh



kde

U představuje atom kyslíku,

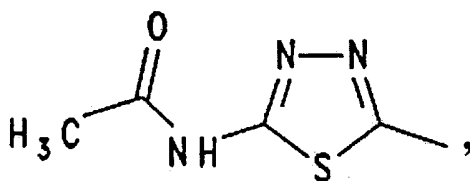
R^2 znamená skupinu O-alkyl(R^{11}), obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, kde n má hodnotu jedna, přičemž alkylový řetězec je nerozvětvený, rozvětvený nebo cyklický, nebo skupinu O-alkenyl(R^{11}), obsahující v alkenylové části 3 až 6 atomů uhlíku, kde n má hodnotu jedna, přičemž alkenylenový řetězec je nerozvětvený, rozvětvený nebo cyklický,

R^3 , R^{11} a R^{13} představují vždy fenylovou skupinu, fenylovou skupinu substituovanou hydroxylovou skupinou nebo chlorem, imidazolylovou skupinu, benzoanelovanou nebo pyridinoanelovanou imidazolylovou skupinu, přičemž skupiny R^3 , R^{11} a R^{13} jsou stejné nebo rozdílné,

R^4 , R^5 a R^6 znamenají vždy atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu, přičemž skupiny R^4 , R^5 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné,

R^8 a R^9 představují vždy alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^{14} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, thiazolylovou skupinu nebo jejich benzoanelovaný derivát, přičemž aromatický nebo heteroaromatický zbytek může být mono- nebo disubstituován substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom chloru, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a skupiny NR^8R^9 , nebo R^{14} představuje zbytek vzorce



X představuje skupinu $(CH_2)_m$, kde m má hodnotu nula, jedna, dva, tři nebo čtyři, skupinu $CH=CH$, $C\equiv C$, CH_2OCH_2 nebo CH_2SCH_2 ,

Y znamená skupinu $(CH_2)_m$, kde m má hodnotu nula, jedna, dva, tři nebo čtyři, atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^8 ,

Z představuje skupinu $(CH_2)_m$, kde m má hodnotu nula, jedna, dva, tři nebo čtyři, atom síry, atom kyslíku, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu S-alkyl obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, skupinu $CH=CH$, $CH=CF$, $CH=CCl$, $CH=CBr$, $CH_2-C(O)$, CH_2-CHF , CH_2-CHCl , CH_2-CHBr , CH_2-CHI , cykloalkylenovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, cykloalkenylenovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, skupinu $COOR^7$, $C\equiv C$,

nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu $\text{CH}=\text{C}(\text{alkyl})$ obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})$, $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{13})$ nebo NR^8 ,

5 R^7 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, a

R^{16} znamená skupinu $\text{alkyl}(\text{R}^{11})$, obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž n má hodnotu jedna,

10 a jejich fyziologicky přijatelné soli.

2. Estery cyklohexanolu obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití k léčení chorob, které jsou spojeny se zvýšenou aktivitou systému glukóza–6–fosfatázy.

15 3. Estery cyklohexanolu obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití k léčení chorob, které jsou spojeny se zvýšenou produkcí glukózy v játrech.

4. Estery cyklohexanolu obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití k léčení cukrovky typu II, tedy na inzulinu nezávislé cukrovky nebo stařecké cukrovky.

20 5. Použití esterů cyklohexanolu obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiv pro léčení cukrovky a jiných onemocnění, která se vyznačují zvýšeným vytvářením glukózy v játrech, nebo zvýšenou aktivitou systému glukóza–6–fosfatázy.

25 6. Léčivo, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje ester cyklohexanolu obecného vzorce I podle nároku 1.

Konec dokumentu

30