

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 -992

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.09.1999 09.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19945385 2000/10028193**

(33) Země priority: **DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/08691**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/21642**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 J 43/00

C 07 J 9/00

C 07 J 41/00

A 61 K 31/58

A 61 K 31/575

A 61 P 1/16

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Hofmeister Armin, Nierstein, DE;
Falk Eugen, Frankfurt, DE;
Kleeman Heinz-Werner, Bischofsheim, DE;
Jansen Hans-Willi, Niedernhausen, DE;
Bickel Martin, Bad Homburg, DE;

(74) Zástupce:

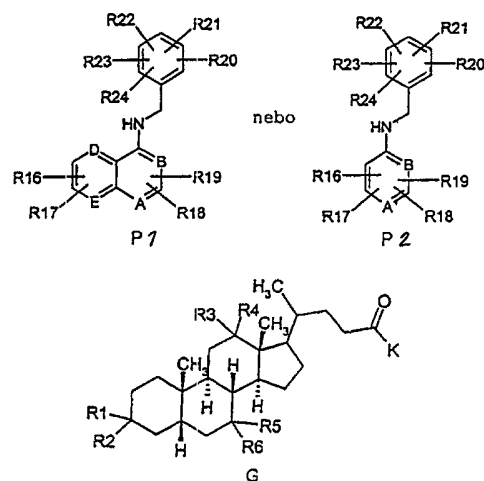
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Konjugáty 4-benzylaminochinolinů se žlučovými
kyselinami a jejich heteroanalogy, způsob jejich
přípravy, farmaceutické prostředky je
obsahující, a jejich použití

(57) Anotace:

Substituované 4-benzylaminocholiny a jejich heteroanalogy obecného vzorce P-L-G, kde P znamená skupinu obecného vzorce P1 nebo P2, ("L") je (C₁-C₁₅)-alkylenová skupina, ve které jedna nebo více jednotek CH₂ může být nahrazena skupinou -CH=CH-, skupinou -C≡C-, skupinou -NR(11)-, skupinou -CO-, atomem -O-, skupinou -SO₂- nebo atomem -S-; G znamená skupinu obecného vzorce G, kde jednotlivé substituenty v P (1, 72) a G mají specifický význam, jejich farmaceuticky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty a způsob jejich přípravy. Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné například jako pro léčiva pro profylaxi nebo terapii žlučových kamenů.



70 2002-592
19.03.00

Konjugáty 4-benzylaminochinolinů se žlučovými kyselinami a jejich heteroanalogy, způsob jejich přípravy, farmaceutické prostředky je obsahující, a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných 4-benzylaminochinolinů a jejich heteroanalogů, právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelných solí a fyziologicky funkčních derivátů.

Dosavadní stav techniky

Tvorba žlučových kamenů je vedle celé řady jiných faktorů podstatně ovlivňována složením žluči, zvláště koncentrací a poměrem cholesterolu, fosfolipidů a žlučových solí.

Předpokladem pro tvorbu cholesterolových žlučových kamenů je to, že žluč je přesycena cholesterolem (viz Carey, M.C. a Small, D.M.: The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man, J. Clin. Invest. 61: 998-1026 (1978)).

Žlučové kameny se dosud odstraňují převážně chirurgicky, takže je velký zájem o jejich medikamentózní rozpouštění a prevenci jejich tvorby.

Podstata vynálezu

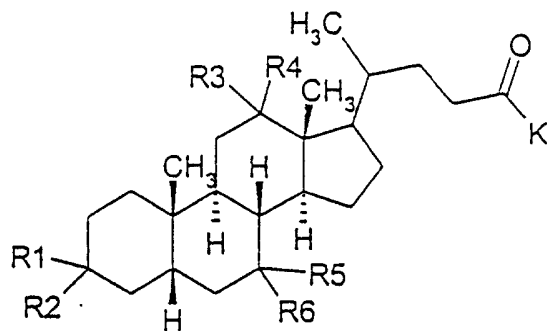
Účelem vynálezu bylo nalézt takové sloučeniny, které by zabráňovaly tvorbě žlučových kamenů tím, že by zabráňovaly přesycení žluči cholesterolem, nebo by zpomalovaly vylučování krystalů cholesterolu z přesycené žluči.

Vynález se týká sloučenin vzorce I

19.03.02

kde

G je



G

K je

skupina -OR(7), skupina -NR(7)R(8), skupina -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, skupina -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, skupina -NH-CH₂-CO₂H, skupina -N(CH₃)CH₂CO₂H, skupina -HN-CHR(9)CO₂H, skupina -OKa, kde Ka znamená kation, jako například kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo kvarterní amoniový kation;

R(7), R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

R(9) je

(C₁-C₄)-alkylová skupina, benzylová skupina, skupina -CH₂-OH, skupina H₃CSCH₂CH₂-, skupina HO₂CCH₂-, nebo skupina HO₂CCH₂CH₂-;

R(1) až R(6)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, skupina -OR(10), skupina -SR(10), skupina -NR(10)R(13), skupina -OCOR(10), skupina -SCOR(10), skupina -NHCOR(10), skupina -OPO(OR(10))₂, skupina -OSO₂OR(10) nebo skupina -R(10), nebo každá z dvojic R(1) a R(2), R(3) a R(4), R(5) a R(6) tvoří kyslíkový atom karbonylové skupiny, přičemž

19.03.00

vždy přesně jeden ze substituentů R(1) až R(6)
znamená vazbu ke zbytku L;

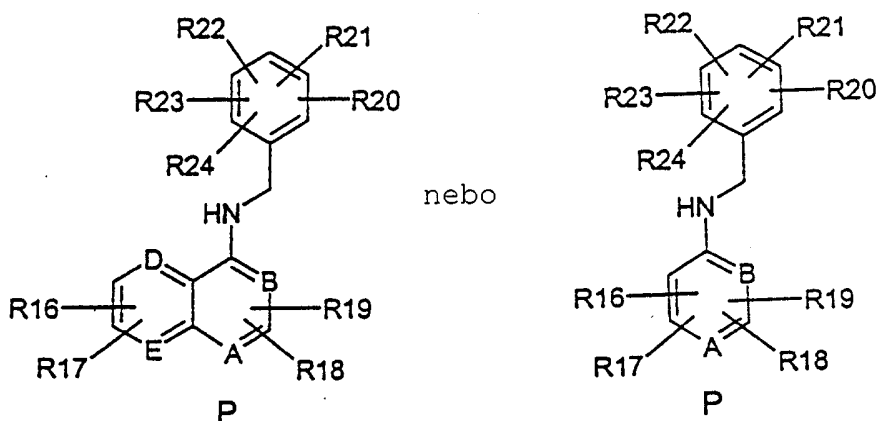
R(10), R(13) nezávisle na sobě jsou atom vodíku,
(C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo
benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být
až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem
chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo
methoxylovou skupinou;

L je (C₁-C₁₅)-alkyl^{en}ová skupina, ve které jedna nebo
více jednotek CH₂ může být nahrazena skupinou
-CH=CH-, skupinou -C≡C-, skupinou -NR(11)-,
skupinou -CO-, atomem -O-, skupinou -SO₂- nebo
atomem -S-;

R(11) je atom vodíku, (C₁-C₈)-alkylová skupina, skupina
R(12)-CO-, fenylová skupina nebo benzylová
skupina;

R(12) je atom vodíku, (C₁-C₈)-alkylová skupina, fenylová
skupina a benzylová skupina, přičemž fenylové
jádro může být až třikrát substituováno atomem
fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou
skupinou nebo methoxylovou skupinou;

P je



19.03.00

kde

A je atom N nebo skupina CH;

B je atom N nebo skupina CH;

D je atom N nebo skupina CH;

E je atom N nebo skupina CH;

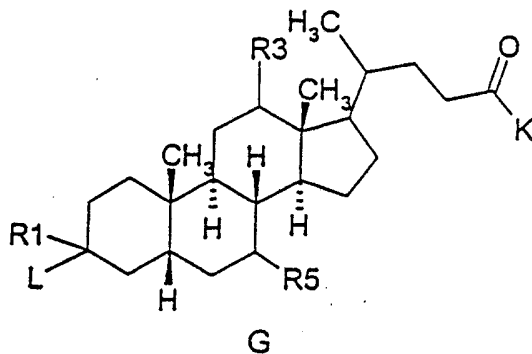
R(16) až R(24) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, skupina CN, skupina NO₂, skupina NR(25)R(26), skupina OR(25), skupina OCOR(25), skupina COR(25), skupina COOR(25), skupina CONR(25)R(26), skupina SO₂R(25), skupina SO₂OR(25), skupina SO₂NR(25)R(26), přičemž vždy jeden ze substituentů R(16) až R(24) znamená vazbu ke zbytku L;

R(25), R(26) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelných solí a fyziologicky funkčních derivátů.

Preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo více substituentů má následující význam:

G je

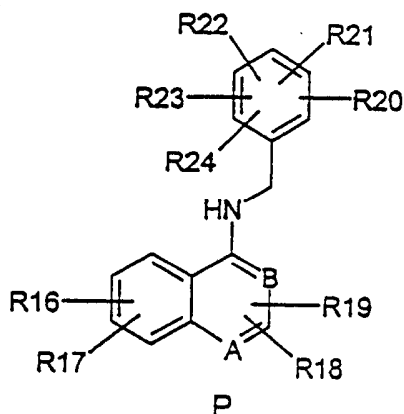


- K je skupina -OR(7), skupina -NR(7)R(8), skupina -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, skupina -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, skupina -NH-CH₂-CO₂H, skupina -N(CH₃)CH₂CO₂H, skupina -HN-CHR(9)CO₂H, skupina -OKa, kde Ka znamená kation, jako například kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo kvarterní amoniový kation;
- R(7), R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;
- R(9) je (C₁-C₄)-alkylová skupina, benzylová skupina, skupina -CH₂-OH, skupina H₃CSCH₂CH₂-, skupina HO₂CCH₂-, nebo skupina HO₂CCH₂CH₂-;
- R(1), R(3), R(5) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, skupina -OR(10), skupina -NR(10)R(13), skupina -OCOR(10), skupina -NHCOR(10);
- R(10), R(13) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;
- L je (C₁-C₈)-alkylová skupina, ve které jedna nebo více jednotek CH₂ může být nahražena skupinou -CH=CH-, skupinou -C≡C-, skupinou -NR(11)-, skupinou -CO-, atomem -O-, nebo skupinou -SO₂-;
- R(11) je atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, skupina R(12)-CO-, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

19.03.02

R(12) je atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina a benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

P je



kde

A je atom N nebo skupina CH;

B je atom N nebo skupina CH;

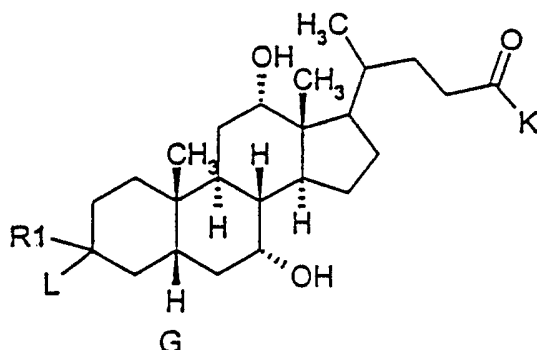
R(16) až R(24) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, skupina NR(25)R(26), skupina OR(25), skupina OCOR(25), skupina COR(25), skupina COOR(25), skupina CONR(25)R(26), přičemž vždy jeden ze substituentů R(16) až R(24) znamená vazbu ke zbytku L;

R(25), R(26) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty.

Zvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo více substituentů má následující význam:

G je

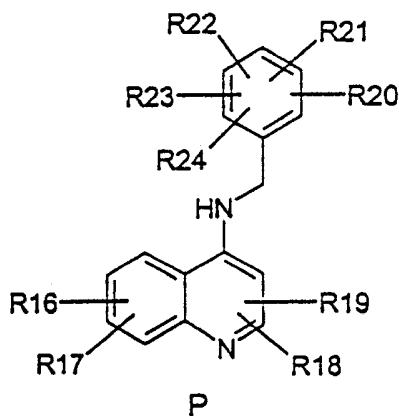


- K je skupina $-OR(7)$, skupina $-NR(7)R(8)$, skupina $-HN-CH_2-CH_2-CO_2H$, skupina $-HN-CH_2-CH_2-SO_3H$, skupina $-NH-CH_2-CO_2H$, skupina $-N(CH_3)CH_2CO_2H$, skupina $-OKa$, kde Ka znamená kation, jako například kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo kvarterní amoniový kation;
- R(7), R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C_1-C_4) -alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF_3 , methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;
- R(1) je atom vodíku nebo skupina $-OH$;
- L je (C_1-C_5) -alkylová skupina, ve které jedna nebo více jednotek CH_2 může být nahrazena skupinou $-CH=CH-$, skupinou $-C\equiv C-$, skupinou $-NR(11)-$, skupinou $-CO-$, atomem $-O-$, nebo skupinou $-SO_2-$;
- R(11) je atom vodíku, (C_1-C_4) -alkylová skupina, skupina $R(12)-CO-$, fenylová skupina nebo benzylová skupina;
- R(12) je atom vodíku, (C_1-C_4) -alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem

19.03.02

fluoru, atomem chloru, skupinou CF_3 , methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

P je



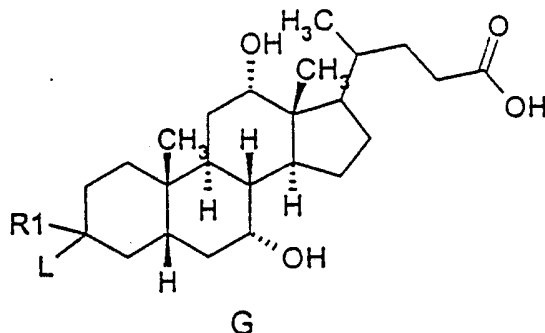
R(16) až R(24) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ -alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, skupina $\text{NR}(25)\text{R}(26)$, skupina $\text{OR}(25)$, skupina $\text{OCOR}(25)$, skupina $\text{COR}(25)$, skupina $\text{COOR}(25)$, skupina $\text{CONR}(25)\text{R}(26)$, přičemž vždy jeden ze substituentů R(16) až R(24) znamená vazbu ke zbytku L;

R(25), R(26) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)$ -alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli.

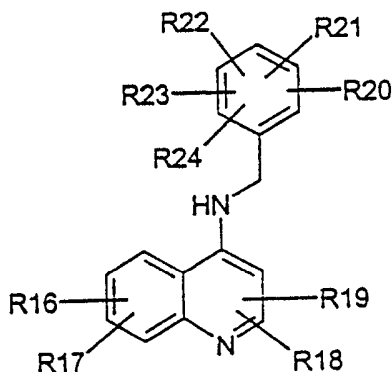
Obzvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo více substituentů má následující význam:

G je



19.03.02

- R(1) je atom vodíku nebo skupina -OH;
- L je (C₁-C₅)-alkylová skupina, ve které jedna nebo více jednotek CH₂ může být nahražena skupinou -CH=CH-, skupinou -C≡C-, skupinou -NR(11)-, skupinou -CO-, atomem -O-, nebo skupinou -SO₂-;
- P je



kde

P

R(16) až R(24) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, skupina NR(25)R(26), skupina OR(25), skupina OCOR(25), skupina COR(25), skupina COOR(25), skupina CONR(25)R(26), přičemž vždy jeden ze substituentů R(16) až R(24) znamená vazbu ke zbytku L;

R(25), R(26) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Jestliže sloučeniny vzorce I obsahují jedno nebo více asymetrických center, pak tato centra mohou mít S nebo R konfiguraci. Sloučeniny mohou existovat jako optické izomery, jako diastereoizomery, jako racemáty nebo jako jejich směsi.

19.03.02

Výraz „příčemž alkylová skupina může být jednou nebo vícekrát substituována fluorem“ zahrnuje i perfluorované alkylové skupiny.

Uvedené alkylové skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou více rozpustné ve vodě než výchozí nebo základní sloučeniny, a proto se zvláště hodí pro lékařské účely. Tyto soli musí obsahovat farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami jsou soli anorganických kyselin, jako je kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina metafosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfonová a kyselina sírová, i soli organických kyselin, jako jsou například kyselina octová, kyselina benzensulfonová, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina ethansulfonová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina glykolová, kyselina isethionová, kyselina mléčná, kyselina laktobionová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina methansulfonová, kyselina jantarová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná a kyselina trifluor-octová. Pro lékařské účely jsou zvláště výhodné chloridové soli. Vhodné farmaceuticky přijatelné soli s bázemi jsou amonné soli, soli alkalických kovů (jako sodné nebo draselné soli) a soli kovů alkalických zemin (jako hořečnaté nebo vápenaté soli).

Soli s farmaceuticky nepřijatelným aniontem spadají rovněž pod rozsah vynálezu, a to jako užitečné meziprodukty pro přípravu nebo čištění farmaceuticky přijatelných solí a/nebo při neterapeutických aplikacích, například in vitro.

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

19.03.02

K fyziologicky funkčním derivátům patří také profarmaka sloučenin podle vynálezu. Taková profarmaka mohou být metabolizována in vivo za vzniku sloučeniny podle vynálezu. Tato profarmaka sama o sobě mohou, ale nemusí být účinná.

Sloučeniny podle vynálezu mohou též existovat v různých polymorfních formách, například jako amorfni a krystalické polymorfní formy. Všechny polymorfní formy sloučenin podle vynálezu jsou zahrnuty ve vynálezu a jsou dalším aspektem vynálezu.

V dalším se budou všechny odkazy na „sloučeninu (sloučeniny) podle vzorce I“ vztahovat na sloučeninu (sloučeniny) vzorce I, jak jsou popsány výše, právě tak jako na jejich soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty, jak jsou popsány výše.

Množství sloučeniny podle vzorce I, které je potřebné k tomu, aby se dosáhlo žádoucího biologického efektu, závisí na celé řadě faktorů, například na zvolené konkrétní sloučenině, na zamýšleném použití, na způsobu podání a na klinickém stavu pacienta. Obvyklá denní dávka se pohybuje v rozmezí od 0,1 mg do 100 mg (typicky od 0,1 mg do 50 mg) za den na kilogram tělesné hmotnosti, například 0,1 - 10 mg/kg/den. Tablety nebo tobolky mohou obsahovat například 0,01 až 100 mg, typicky 0,02 až 50 mg sloučeniny. Pro případy farmaceuticky přijatelných solí se uvedená hmotnostní množství vztahují na hmotnost soli sloučeniny vzorce I. Pro profylaxi nebo terapii výše uvedených stavů se mohou sloučeniny podle vzorce I použít jako takové, ale je výhodnější je použít spolu s přijatelným nosičem ve formě farmaceutického prostředku. Nosič musí být samozřejmě přijatelný v tom smyslu, že je kompatibilní s ostatními složkami prostředku a není pro pacientovo zdraví škodlivý. Nosičem může být pevná látka nebo kapalina, nebo obojí, a s výhodou je formulován spolu s aktivní sloučeninou jako jednotlivá dávka, například jako tableta, která může obsahovat 0,05 % až 95 % hmotnostních účinné látky. Mohou se použít i další farmaceuticky aktivní látky, včetně dalších sloučenin podle vzorce I. Farmaceutické formulace podle vynálezu se mohou

19.03.03

připravit některou ze známých farmaceutických metod, které v podstatě pozůstávají ze smíchání složek s farmakologicky přijatelnými nosiči a/nebo pomocnými látkami.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou takové, které jsou vhodné pro orální a perorální (například sublingvální) aplikaci, přičemž nejvhodnější forma aplikace závisí v každém jednotlivém případě na druhu a závažnosti léčeného stavu a na povaze použité sloučeniny podle vzorce I. Vynález se týká rovněž potahovaných formulací a potahovaných formulací s prodlouženou účinností. Preferovány jsou formulace, odolné vůči kyselinám a žaludeční šťávě. Mezi vhodné potahy, odolné vůči žaludeční šťávě, patří acetát-ftalát celulosy, polyvinylacetát-ftalát, ftalát hydroxypropylmethylcelulosy a aniontové polymery kyseliny metakrylové a methylesteru kyseliny metakrylové.

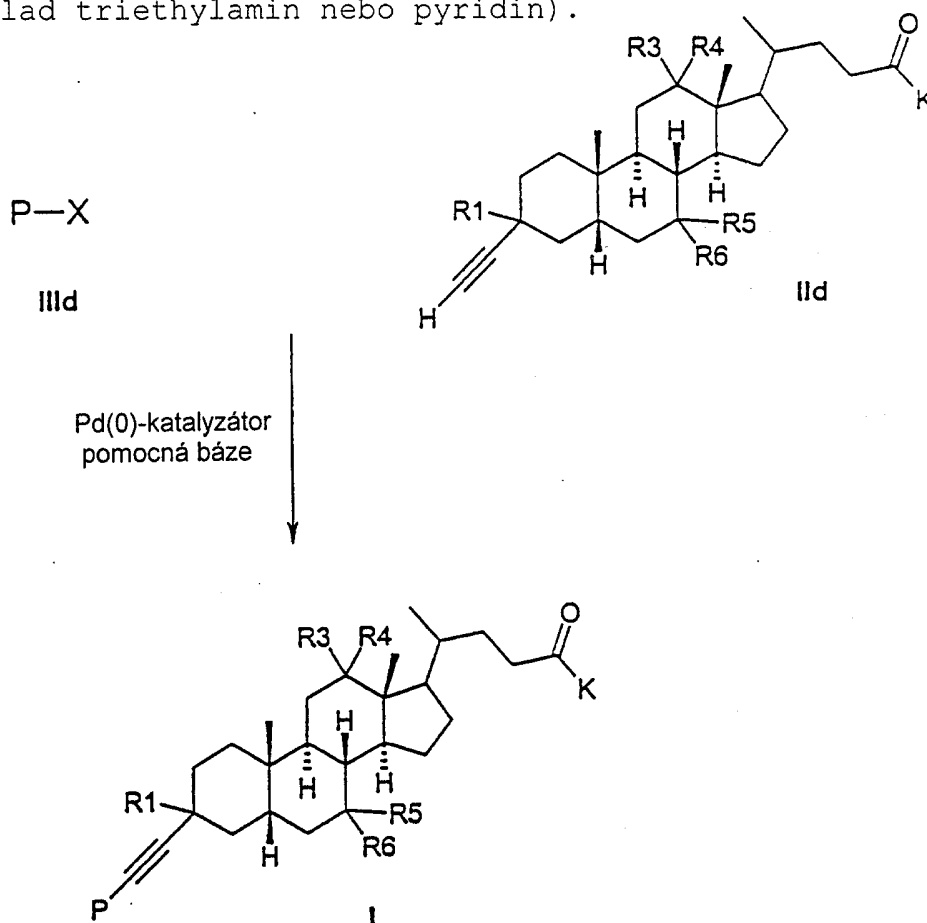
Vhodné farmaceutické preparáty pro orální aplikaci mohou být připravovány jako oddělené jednotky, jako například tobolky, oplatkové tobolky, pastilky nebo tablety, obsahující určité množství sloučeniny podle vzorce I; jako prášek nebo granuláty; jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině; nebo jako emulze olej ve vodě nebo voda v oleji. Jak už bylo řečeno, tyto farmaceutické formulace se mohou připravit jakoukoliv vhodnou farmaceutickou metodou, zahrnující krok, při kterém účinná látka a nosič (který se může skládat z jedné nebo více přísad) se přivedou do vzájemného kontaktu. Obecně se formulace připravují stejnoměrným a homogenním smísením účinné látky s tekutým a/nebo jemně práškovým tuhým nosičem, načež se produkt podle potřeby formuje. Tak se dá připravit například tableta lisováním nebo formováním prášku nebo granulátu sloučeniny, popřípadě spolu s jednou nebo více přídavnými složkami. Lisované tablety se mohou připravit ve vhodném stroji tabletováním sloučeniny v sypké formě, například ve formě prášku nebo granulátu, popřípadě smíseného s pojivem, s kluzným prostředkem, inertním ředidlem a/nebo jednou (nebo více) povrchově aktivní nebo dispergující látkou. Formované tablety

se mohou připravit ve vhodném stroji formováním práškové sloučeniny, navlhčené inertním kapalným ředidlem.

Farmaceutické prostředky, vhodné pro perorální (sublingvální) aplikaci, zahrnují dropsy, obsahující sloučeninu podle vzorce I spolu s ochucovadlem, obvykle sacharosou a arabskou gumou nebo tragantem, a pastilky, kde je sloučenina smísená s inertní bází jako želatina a glycerin nebo sacharosa a arabská guma.

Vynález se dále týká dvou způsobů přípravy sloučenin vzorce I.

Způsob A: Při tomto způsobu se v Pd(0)-katalyzované kondenzační reakci sloučenina vzorce IIId, ve které X je například atom bromu nebo jodu, nechá reagovat se sloučeninou IIId. Uvolněný halogenovodík HX se při tom váže na pomocnou bázi (jako je například triethylamin nebo pyridin).

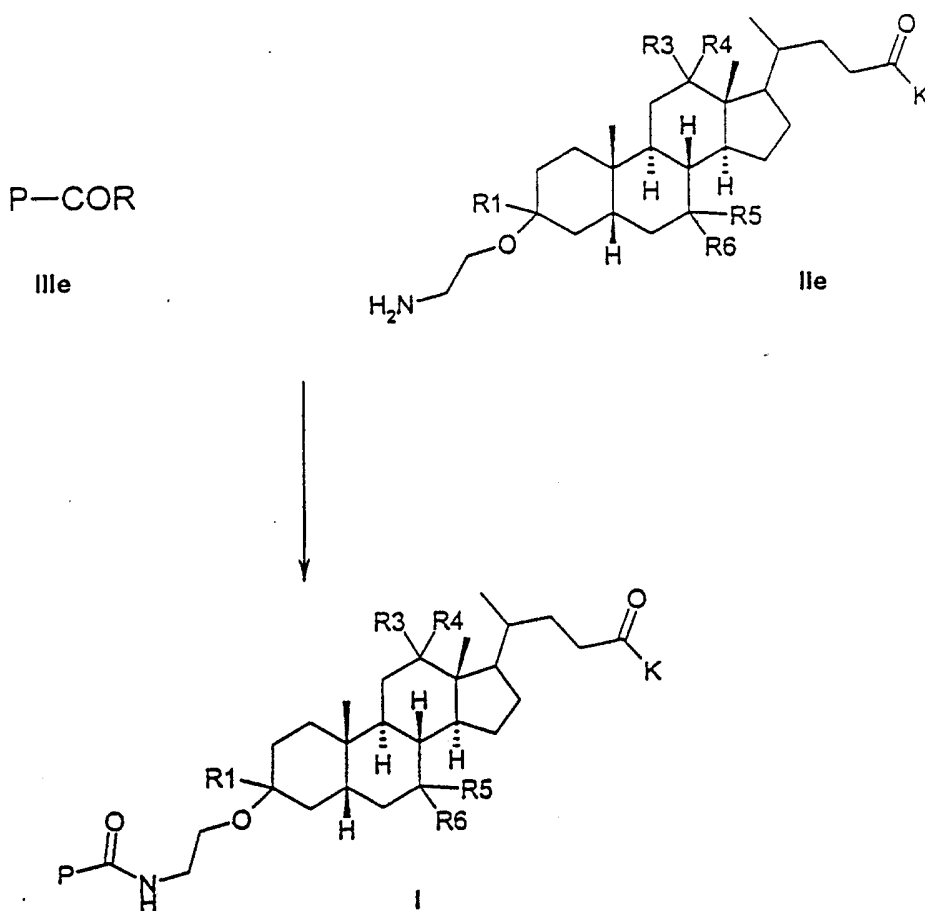


V tomto schématu $R1$, $R2$, $R3$, $R4$, $R5$, K a P mají stejný význam, jak je uvedeno výše. Acetylenické deriváty žlučových kyselin

19.03.03

vzorce IIId se připraví ze vhodných ketonických derivátů. Za tím účelem se na žlučové ketokyseliny aduje lithiiumacetylid, a to analogicky, jak je popsáno v literatuře (US 5,641,767).

Způsob B: Karboxylové kyseliny vzorce IIIe ($R = OH$) se podle známé metodiky podrobí reakci se sloučeninami vzorce IIe za přítomnosti vhodných kondenzačních činidel jako je například TOTU (Chemiker Zeitung, 98 (1974), 817), DCC/HOBt (J. Am. Chem. Soc., 77 (1955), 1067) nebo CMC/HOBt (J. Org. Chem., 21 (1956), 439), (viz seznam zkratk), čímž vznikne amidová vazba. Uvedené karboxamidy vzorce I se též dají připravit reakcí aktivovaných derivátů karboxylových kyselin IIIe se sloučeninami vzorce IIe za přítomnosti pomocné báze (například triethylaminu nebo pyridinu) způsobem, který je odborníkům v oboru znám. Jako aktivované deriváty karboxylových kyselin je možno jmenovat například odpovídající chloridy ($R = Cl$), imidazolidy ($R = 1\text{-imidazolyl}$; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1 (1962), 351) nebo směsné anhydridy s $Cl\text{-COOEt}$ nebo tosylchloridem.



19.03.02

Význam substituentů R1, R2, R3, R4, R5, K a P je stejný jako je uvedeno výše. Stavební bloky 3-ethanolaminových derivátů žlučových kyselin vzorce IIe se připraví známým způsobem (Tetrahedron Lett., 34 (1993), 817).

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty se vyznačují příznivým vlivem na složení žluči a zamezují vznik žlučových kamenů, a to tím, že zabraňují přesycení žluči cholesterolem nebo zpomalují tvorbu krystalů cholesterolu z přesycené žluči. Tyto sloučeniny se mohou použít samotné nebo v kombinaci s látkami, snižujícími hladinu lipidů (viz „Červený seznam“, kapitola 58). Sloučeniny jsou vhodné zvláště k profylaxi i k léčbě žlučových kamenů.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu jsou transportovány do hepatobiliárního systému a působí na jeho tkáně, a to tak, že absorpce vody ze žlučníku je bržděna inhibicí apikálního NHE-antiportu subtypu 3 v žlučnickovém epitelu, což má za následek tvorbu zředěnější žlučové tekutiny.

Biologické testování sloučenin podle vynálezu spočívá ve stanovení inhibice sodík/protonového měniče subtypu 3.

Popis testu:

K určení zbytkové aktivity lidského NHE-3 proteinu (exprimovaného v buněčné linii LAP1) se stanoví obnovení intracelulárního pH (pH_i) po okyselení, které při funkceschopném NHE nastane také za podmínek, kdy není přítomen bikarbonát. Za tím účelem se určí pH_i pomocí pH-citlivého fluorescenčního barviva BCECF (Calbiochem, použije se předstupeň BCECF-AM). Buňky se nejdříve nasatí BCECF. Pak se fluorescence BCECF přepočítá pomocí kalibračních křivek na hodnotu pH_i za použití „Ratio Fluorescence Spectrometer“ (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) při budících vlnových délkách 505 a 440 nm a emisní vlnové délce 535 nm. Buňky se již při nasycení BCECF inkubují

19.03.02

v NH_4Cl -pufru (pH 7,4) (NH_4Cl -pufr: 115 mM NaCl, 20 mM NH_4Cl , 5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgSO_4 , 20 mM Hepes, 5 mM glukosy, 1 mg/ml BSA; nastaven na pH 7,4 přidavkem 1 M NaOH).

Intracelulární okyselení se indukuje přidavkem 975 μl NH_4Cl -prostého pufru (viz níže) ke 25 μl alikvotům buněk, inkubovaných v NH_4Cl -pufru. Rychlost následné obnovy pH se zaznamenává po dobu 3 minut. Pro vyhodnocení inhibitivní účinnosti testovaných látek se buňky studují nejdříve v pufrech, ve kterých nastane úplná obnova pH, nebo naopak vůbec žádná obnova pH nenastane. Za účelem úplné obnovy pH (100 %) se buňky inkubují v Na^+ -pufru (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM Na_2HPO_4 , 0,23 mM NaH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM glukosy; pH nastaveno na 7,0 přidavkem 1 M NaOH). Pro stanovení hodnoty 0 % se buňky inkubují v Na^+ -prostém pufru (133,8 mM cholinchloridu, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM glukosy; pH nastaveno na 7,0 přidavkem 1 M NaOH). Testované sloučeniny se nasadí v Na^+ -pufru. Obnova intracelulárního pH při každé testované koncentraci sloučeniny se vyjádří v procentech maximální obnovy.

Výsledky:

Příklad 1:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 26 %
Příklad 2:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 33 %
Příklad 3:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 22 %
Příklad 6:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 39 %
Příklad 11:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 61 %
Příklad 13:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 40 %
Příklad 14:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 52 %
Příklad 15:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 65 %
Příklad 16:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 27 %
Příklad 17:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 36 %

19.03.02

Příklad 18:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 36 %
Příklad 20:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 56 %
Příklad 23:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 16 %
Příklad 24:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 29 %
Příklad 25:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 18 %
Příklad 26:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 52 %
Příklad 27:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 54 %
Příklad 28:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 69 %
Příklad 29:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 61 %
Příklad 30:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 48 %
Příklad 31:	Zbytková aktivita hNHE3 při 30 μM = 69 %

Seznam zkratk

CI	chemická ionizace
CMC	N-cyklohexyl-N'-(2-morfolinoethyl)karbodiimid-methyl-p-toluensulfonát
DME	dimethoxyethan
EI	„electron impact“
ES	„electrospray“
FAB	„fast atom bombardment“
HEP	n-heptan
HOBT	1-hydroxybenzotriazol
LAH	lithiumaluminiumhydrid
Me	methyl
THF	tetrahydrofuran
TOTU	O-[(ethoxykarbonyl) kyanmethylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát
t.t.	teplota tání

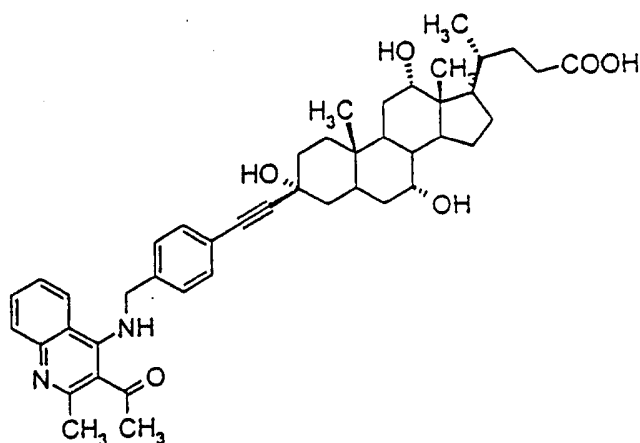
Následující příklady provedení vynálezu slouží pouze k bližší ilustraci, aniž by se vynález omezoval pouze na popsané produkty a způsoby provedení.

19.03.02

Příklady provedení vynálezu

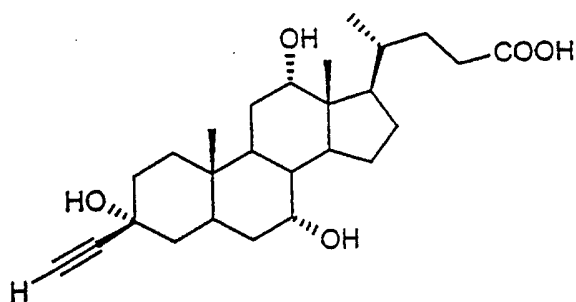
Příklad 1

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin



Příprava meziproduktů:

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Postup syntézy

a) Methylester kyseliny 3,7,12-triacetylcholové

90 g methylesteru kyseliny cholové a 3,0 g dimethylamino-pyridinu se rozpustí v 500 ml pyridinu, přidá se 500 ml acetanhydridu a míchá se přes noc při laboratorní teplotě. Pak se reakční směs nalije do ledové vody a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 92 g methylesteru kyseliny 3,7,12-triacetylcholové.

MS(FAB): $M^+ + Li = 555$.

b) Methylester kyseliny 7,12-diacetylcholové

Při teplotě 5 °C se přikape pomalu 150 ml acetanhydridu do 1,5 litru methanolu. Po 15 minutách se přidá 92 g methylesteru kyseliny 3,7,12-triacetylcholové. Reakční směs se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě, pak se nalije do ledové vody a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Organická fáze se promyje 1 N roztokem Na_2CO_3 , vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se tak 85 g surového produktu.

MS(FAB): $M^+ + Li = 513$.

c) Methylester kyseliny 3-keto-7,12-diacetylcholové

Směs 85 g (168 mmol) methylesteru kyseliny 7,12-diacetylcholové, 183,7 g pyridiniumchlorochromátu a 175 g molekulárního síta ve 2,5 litru dichlormethanu se míchá 2 hodiny při laboratorní teplotě. Směs se nalije do 7 litrů diethyletheru a pevné látky se odfiltrují. Z filtrátu se odpaří rozpouštědlo a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Chromatografie na sloupci Florisilu poskytne 59,6 g produktu.

MS(FAB): $M^+ + Li = 511$.

d) Methylester kyseliny 3 β -acetylen-7,12-diacetylcholové

Do 750 ml absolutního tetrahydrofuranu se při teplotě -55 °C pod argonem uvádí acetylen po dobu 25 minut. K tomuto roztoku se přikape 145 ml 15%ního roztoku n-butyllithia

19.03.02

v hexanu a směs se míchá ještě deset minut. Pak se přidá 45 g (89 mmol) methylesteru kyseliny 3-keto-7,12-diacetylcholové a směs se míchá 1,5 hodiny při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se ukončí přidavkem 500 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a směs se extrahuje třikrát ethylacetátem. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě n-heptan-ethylacetát (1:1). Získá se 35,3 g produktu.

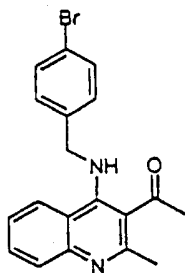
MS(FAB): $M^+ + Li = 537$.

e) Kyselina 3β -acetylencholová

35,2 g (66 mmol) produktu z preparace d) se rozpustí v 1 litru methanolu, přidá se 300 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a roztok se vaří 25 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se rozpustí ve vodě a okyselí se 2 N kyselinou solnou na pH 2. Vyloučená sraženina se odsaje a promyje se vodou do neutrální reakce. Vysušením se získá 14,6 g produktu.

MS(FAB): $M^+ + Li = 439$.

Meziprodukt 2: 2-Methyl-3-acetyl-4-(4-brombenzyl)amino-chinolin



Postup syntézy

- a) 2-(1-Methyl-3-oxobut-1-enylamino)benzonitril se připraví standardními metodami ze 2-aminobenzonitrilu (Eur. Pat. Appl., C07D 215/42; J. Med. Chem., 31 (1988), 1278); získá se ve formě žluté tuhé látky, t.t. $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

MS(CI): $M^+ + H = 201$.

19.03.02

- b) 1-(4-Amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon se může připravit vycházející z 2-(1-methyl-3-oxobut-1-enylamino)benzonitrilu, a to cyklizací působením CuCl a K_2CO_3 (J. Med. Chem., 31 (1988), 1278) nebo působením NaOMe (Eur. Pat. Appl. C07D 215/42) za použití známého postupu; získá se ve formě nažloutlé tuhé látky.
 $\text{MS}(\text{CI}): \text{M}^+ + \text{H} = 201.$
- c) 1-(4-(4-Brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon
Ke dvoufázovému systému ze 75 ml dichlormethanu a 55 ml 50%ního NaOH se přidá 1,8 g 1-(4-amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanonu a 0,15 ekvivalentu tetrabutylamoniumhydrogensulfátu a směs se 30 minut intenzívně míchá za laboratorní teploty. Pak se přidá 1,1 ekvivalentu 4-brombenzylbromidu a reakční směs se 4 až 5 hodin intenzívně míchá při laboratorní teplotě. Pak se fáze od sebe oddělí, vodná fáze se extrahuje ještě dvakrát dichlormethanem a spojené organické fáze se promyjí dvakrát vodou. Po vysušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo oddestiluje a odparek se podrobí chromatografii na silikagelu (300 g) v soustavě dichlormethan-methanol (98:2), čímž se získá titulní sloučenina ve formě bezbarvé sklovité tuhé látky.
 $\text{MS}(\text{ES}^+): \text{M}^+ + \text{H} = 369.$

Obeční postup pro provedení $\text{Pd}(0)$ -katalyzované kondenzační reakce

Bromarylsloženina (1 ekvivalent) a stavební jednotka, tvořená acetylenickou žlučovou kyselinou (1,5 ekvivalentu) se rozpustí ve směsi dimethylformamidu a triethylaminu (2:1) a roztok se odplyní. Po napuštění argonu se přidá 0,1 ekvivalentu $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ a 0,1 ekvivalentu CuI a roztok se zahřívá na 80°C . Podle toho, jak reakce probíhá, může se přidat další katalyzátor nebo se může zvýšit teplota až na 100°C . Pak se odstraní rozpouštědlo a získaný surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu v soustavě dichlormethan-methanol.

19.03.02

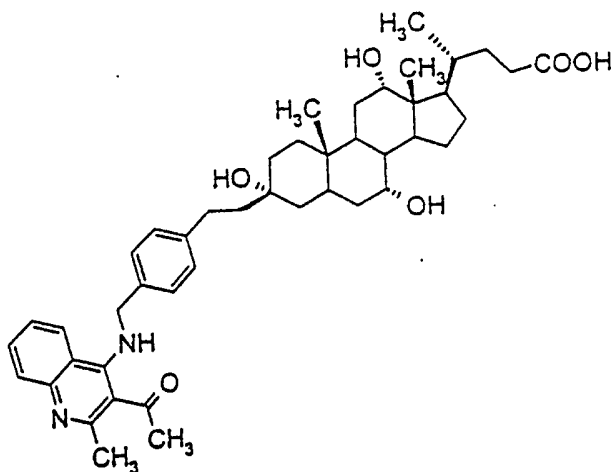
2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklo-
penta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin

Reakce se provede podle uvedeného obecného předpisu a po
21 hodinách při 100 °C poskytne žlutooranžovou tuhou látku,
t.t. 178 °C (rozklad).

MS(ES⁺): M⁺ + H = 772.

Příklad 2

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklo-
penta[a]fenanthren-3-yl)eth-2-yl]benzyl}aminochinolin

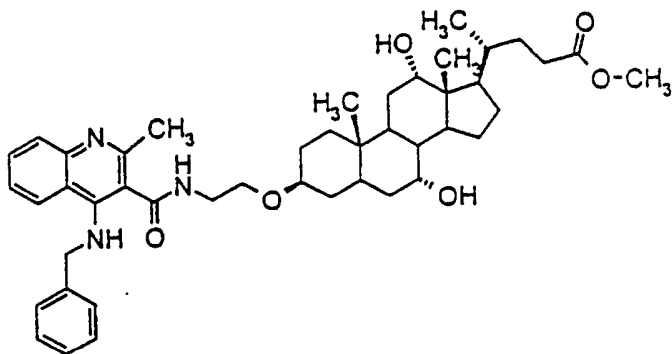


Produkt z příkladu 1 se rozpustí ve směsi ethanol-methanol
(1:1), přidá se Pd/C (10%) a směs se třepe v atmosféře vodíku
až do úplného zreagování. Palladiový katalyzátor se odfiltruje
a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá hydrogenovaný produkt
ve formě nažloutlé tuhé látky, t.t. 172 °C (rozklad).
MS(ES⁺): M⁺ + H = 726.

19.03.02

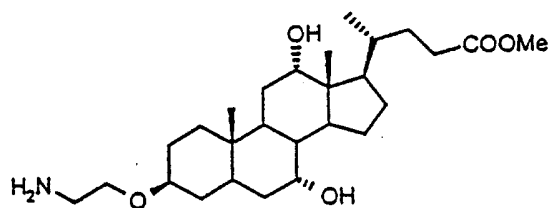
Příklad 3

N-{2-O-[7 α ,12 α -Dihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-methoxy-karbonylbut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3 β -yl]}-ethylamid kyseliny 2-methyl-4-aminobenzylchinolin-3-karboxylové



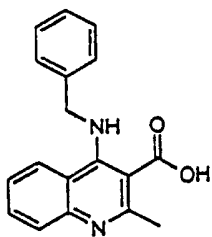
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Methylester kyseliny 3 β -O-(1-aminoeth-2-yl)-cholové



Titulní sloučeninu je možno známým způsobem připravit z kyseliny cholové v šesti stupních (Tetrahedron Lett., 33 (1992), 195; Tetrahedron Lett., 34 (1993), 817).

Meziprodukt 2: Kyselina 4-benzylamino-2-methylchinolin-3-karboxylová



19.03.02

Postup syntézy

- a) Methylester kyseliny 4-amino-2-methylchinolin-3-karboxylové
Připraví se podle odborníkovi známého předpisu (Tetrahedron, 51 (1995), 12277).
MS(CI): $M^+ + H = 217$.
- b) Methylester kyseliny 4-benzylamino-2-methylchinolin-3-karboxylové
Připraví se stejným způsobem, jaký byl již popsán pro 1-(4-(4-brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c), přičemž se vychází z methylesteru kyseliny 4-amino-2-methylchinolin-3-karboxylové a benzylbromidu.
MS(ES+): $M^+ + H = 307$.
- c) Kyselina 4-benzylamino-2-methylchinolin-3-karboxylová
Připraví se zmýdlením methylesteru hydroxidem draselným (5 ekvivalentů) v ethanolickém roztoku. Po úplném zreagování se odstraní rozpouštědlo a surový produkt se vyjme do 2 N NaOH. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem, fáze se oddělí a vodná fáze se neutralizuje 2 N HCl, čímž se vyloučí titulní sloučenina, která se odsaje a vysuší. Získá se bezbarvá tuhá látka, t.t. 190 °C.
MS(CI): $M^+ + H = 293$; $M^+ - CO_2 = 249$.

Trifluoracetát N-{2-O-[7 α ,12 α -dihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-methoxykarbonylbut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3 β -yl]}ethylamidu kyseliny 2-methyl-4-amino-benzylchinolin-3-karboxylové

Meziprodukt 1 (1,0 ekvivalentu) a meziprodukt 2 (1,0 ekvivalentu) se smíchají v dimethylformamidu, přidá se 1,0 ekvivalentu HOBt a pak se při 0 °C přidá roztok 1,1 ekvivalentu CMC v dimethylformamidu. Podle potřeby se přidá ještě další množství CMC a/nebo se zvýší teplota, která může dosáhnout až 60 °C. Pak se odstraní rozpouštědlo, zbytek se vyjme ethylacetátem a promyje se dvakrát nasyceným roztokem NaHCO₃.

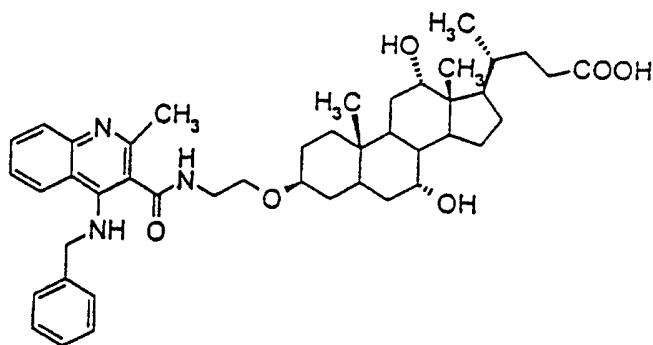
19.03.02

Bikarbonátové fáze se ještě jednou extrahují ethylacetátem a spojené organické extrakty se promyjí ještě dvakrát vodou, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří na rotačním odpařováku. Získaný surový produkt se přečistí preparativní HPLC, čímž se získá titulní sloučenina ve formě nažloutlé tuhé látky, t.t. 102 °C.

MS(ES⁺): M⁺ + H = 741.

Příklad 4

N-{2-O-[7 α ,12 α -dihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxy-but-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3 β -yl]}ethylamid kyseliny 2-methyl-4-aminobenzylchinolin-3-karboxylové



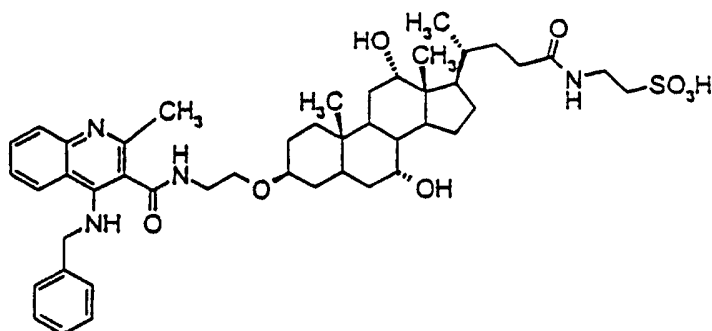
Produkt z příkladu 3 se smísí s 5,0 ekvivalenty hydroxidu draselného ve směsi methanol-voda a míchá se při teplotě mezi laboratorní teplotou a 50 °C. Je-li to nutné, přidá se další hydroxid draselný, až výchozí látka zcela zreaguje. Pak se odstraní rozpouštědlo, zbytek se rozpustí ve vodě a neutralizuje se 1 N HCl. Vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se produkt ve formě bezbarvé tuhé látky, t.t. 143 °C.

MS(ES⁺): M⁺ + H = 727.

19.03.02

Příklad 5

Trifluoracetát N-{2-O-[7 α ,12 α -dihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-sulfo-3-aza-4-oxo-okt-7-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3 β -yl]}ethylamidu kyseliny 2-methyl-4-amino-benzylchinolin-3-karboxylové

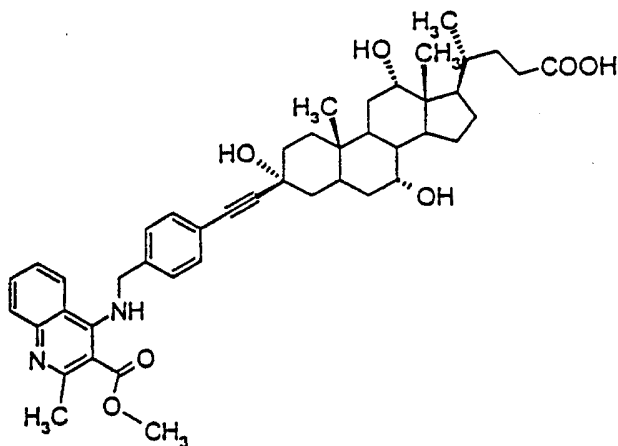


85 mg produktu z příkladu 3 se rozpustí v 5 ml absolutního dimethylformamidu. Pak se při 0 °C přidá roztok 0,016 ml triethylaminu v 1 ml absolutního dimethylformamidu a přikape se roztok 1,0 ekvivalentu TOTU ve 2 ml absolutního dimethylformamidu. Po jedné hodině míchání při teplotě mezi laboratorní teplotou a 0 °C se získaný roztok přidá ke směsi 1,0 ekvivalentu taurinu, 1 ml triethylaminu, 2 ml vody a 2 ml dimethylformamidu a směs se dále míchá. Nakonec se reakční směs zahustí a přečistí preparativní HPLC, čímž se získá titulní sloučenina ve formě nažloutlé tuhé látky, t.t. 180 °C.
MS(ES⁺): M⁺ + H = 834.

19.03.02

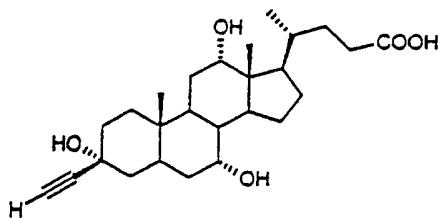
Příklad 6

Methylester kyseliny 2-methyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydro-cyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové



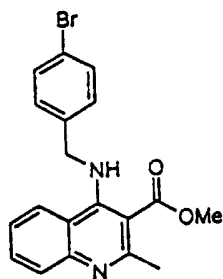
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylenholová



Připraví se tak, jak je popsáno v příkladu 1.

Meziprodukt 2: Methylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové



19.03.02

Postup syntézy

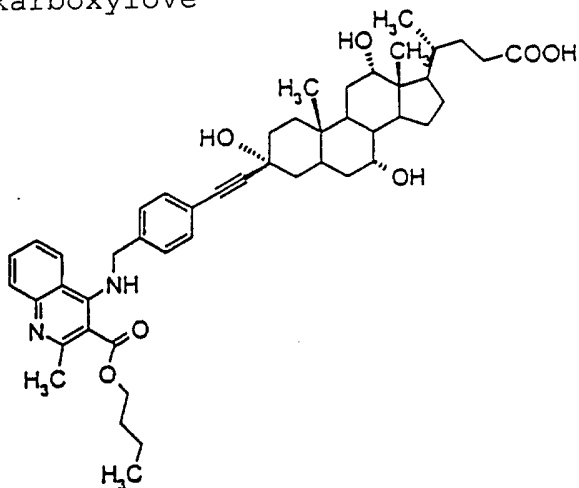
a) Methylester kyseliny 4-amino-2-methylchinolin-3-karboxylové
Tuto sloučeninu je možno připravit odborníkovi známým způsobem (Tetrahedron 51 (1995), 12277).

b) Methylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové
Sloučenina se připraví stejným postupem, jak již bylo popsáno pro 1-(4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-yl)-ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c), za použití methylesteru kyseliny 4-amino-2-methylchinolin-3-karboxylové a 4-brombenzylbromidu jako výchozích látek. Produkt má t.t. 89 °C.
MS(ES⁺): 385/387.

Methylester kyseliny 2-methyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové
Připraví se podle obecného předpisu v příkladu 1; t.t. 165 °C.
MS(FAB): 737.

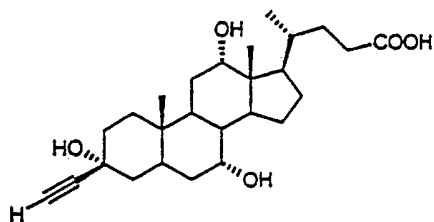
Příklad 7

n-Butylester kyseliny 2-methyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové



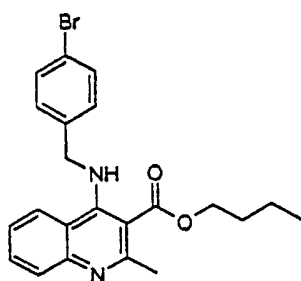
19.03.02

Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová

Přípravu viz příklad 1.

Meziprodukt 2: n-Butylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové



Postup syntézy

a) n-Butylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové

200 mg (1,0 ekvivalentu) methylesteru kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové (viz příklad 5) se rozpustí ve směsi n-butanol-tetrahydrofuran, při laboratorní teplotě se přidá 2,5 ekvivalentu NaH (55%) a reakční směs se míchá 2 hodiny za vyloučení vlhkosti. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se vyjme dichlormethanem. Organická fáze se promyje vodou a vodná fáze se extrahuje ještě jednou dichlormethanem. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Chromatografií na silikagelu v soustavě ethylacetát-n-heptan (1:1 $\rightarrow$ 4:1) se získá žádaný ester jako bezbarvá tuhá látka, t.t. 116 °C. MS(ES⁺): 427/429.

19.03.02

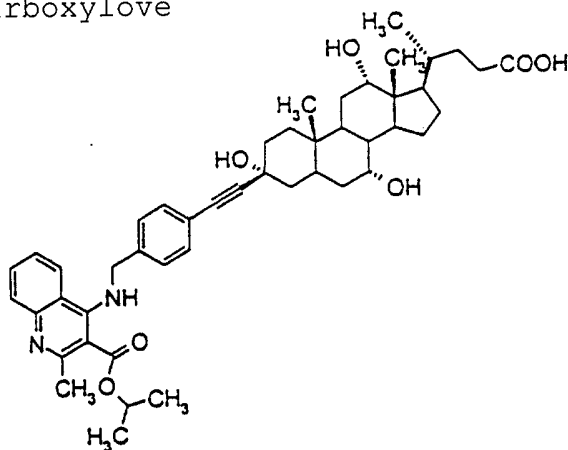
n-Butylester kyseliny 2-methyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydro-cyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové

Titulní sloučenina se připraví podle uvedeného obecného postupu (viz příklad 1); t.t. 70 °C.

MS(FAB): 779.

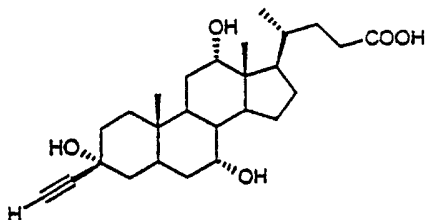
Příklad 8

Isopropylester kyseliny 2-methyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydro-cyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové



Příprava meziproduktů

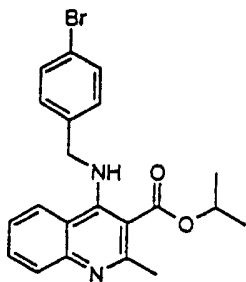
Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Příprava této sloučeniny je popsána v příkladu 1.

19.03.02

Meziprodukt 2: Isopropylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové



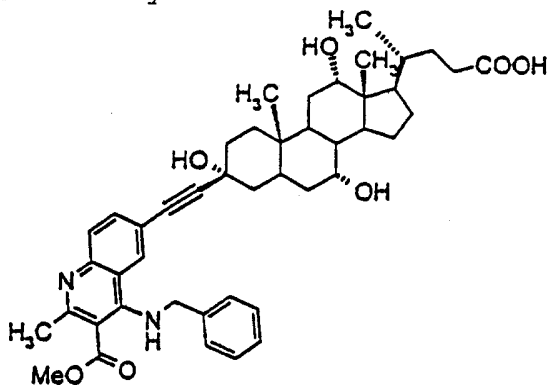
Postup syntézy

- a) Isopropylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové se získá reesterifikací příslušného methylesteru směsí isopropanol-tetrahydrofuran, analogicky jak je popsáno pro n-butylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové (viz příklad 6). Získá se ve formě bezbarvého oleje. MS(ES⁺): 413/415.

Isopropylester kyseliny 2-methyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové se získá obecným postupem (příklad 1); t.t. 150 °C. MS(FAB): 765.

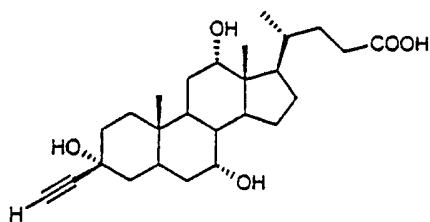
Příklad 9

Methylester kyseliny 2-methyl-4-benzylamino-6-{2-[3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl]ethin-1-yl}-chinolin-3-karboxylové



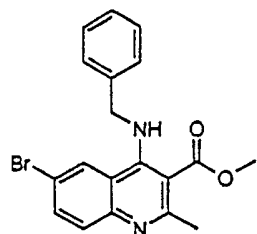
19.03.02

Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová

Připraví se výše uvedeným způsobem (viz příklad 1).

Meziprodukt 2: Isopropylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-karboxylové



Postup syntézy

a) 5-Brom-2-aminobenzonitril

Sloučeninu je možno připravit známým způsobem (Synlett, 1994, 450).

MS(CI): 197/199.

b) Methylester kyseliny 6-brom-4-amino-2-methylchinolin-3-karboxylové

Sloučeninu je možno připravit odborníku známým způsobem (Tetrahedron 51 (1995), 12277).

c) Methylester kyseliny 6-brom-4-benzylamino-2-methylchinolin-3-karboxylové

Připraví se z methylesteru kyseliny 6-brom-4-amino-2-methylchinolin-3-karboxylové a 4-brombenzylbromidu stejným způsobem, jaký byl již popsán výše pro 1-(4-(4-brombenzyl)-amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c). Produkt má t.t. 89 °C. MS(ES⁺): 385/387.

19.03.02

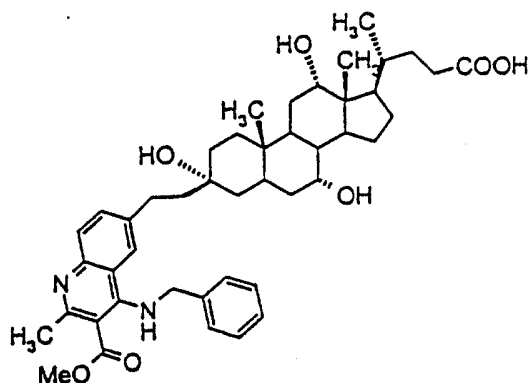
Methylester kyseliny 2-methyl-4-benzylamino-6-{2-[3 α ,7 α ,12 α -
-trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexa-
dekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl]ethin-1-yl}chinolin-
-3-karboxylové

Připraví se podle výše uvedeného obecného postupu (příklad 1);
t.t. 223 °C (rozklad).

MS(ES⁺): 737.

Příklad 10

Methylester kyseliny 2-methyl-4-benzylamino-6-{2-[3 α ,7 α ,12 α -
-trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadeka-
hydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl]ethylen-1-yl}chinolin-
-3-karboxylové



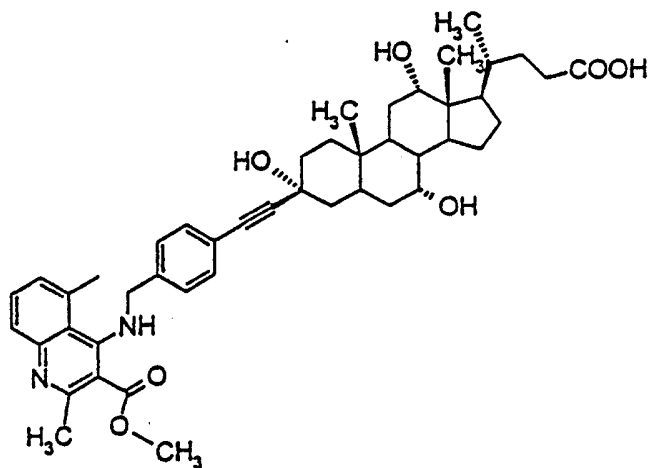
Produkt z příkladu 8 se hydrogenuje analogicky jak je popsáno
v příkladu 2. Titulní sloučenina se získá ve formě nažloutlé
tuhé látky, t.t. >185 °C (rozklad).

MS(FAB): 741.

19.03.02

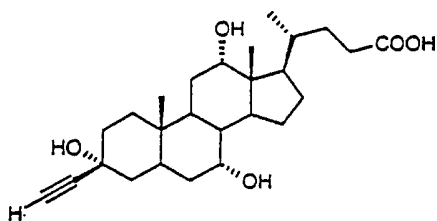
Příklad 11

Methylester kyseliny 2,5-dimethyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -tri-hydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydro-cyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové



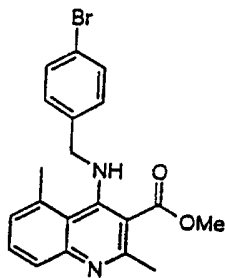
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Připraví se výše uvedeným způsobem (viz příklad 1).

Meziprodukt 2: Methylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2,5-dimethylchinolin-3-karboxylové



19.03.02

Postup syntézy

- a) Methylester kyseliny 4-amino-2,5-dimethylchinolin-3-karboxylové

Sloučeninu lze připravit odborníku známým způsobem, analogicky jak je popsáno pro meziprodukt 2a v příkladu 6 (Tetrahedron 51 (1995), 12277).

- b) Methylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2,5-dimethylchinolin-3-karboxylové

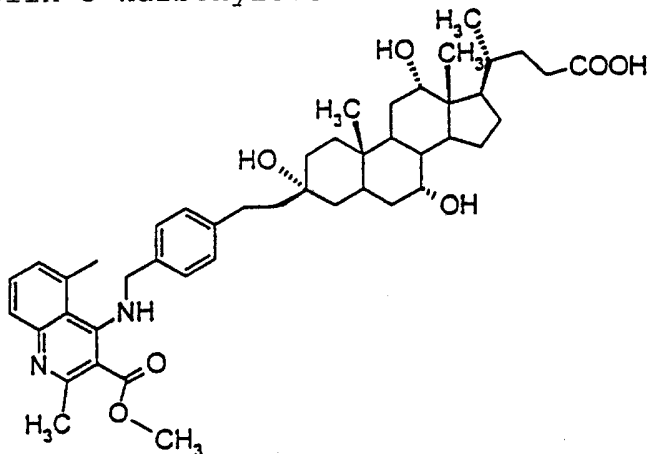
Sloučenina se připraví z methylesteru kyseliny 4-amino-2,5-dimethylchinolin-3-karboxylové a 4-brombenzylbromidu stejným postupem, jaký byl popsán pro 1-(4-(4-brombenzylamino)-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c). Produkt má t.t. 150 °C. MS(CI⁺): 399/401.

Methylester kyseliny 2,5-dimethyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadecahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové

Připraví se výšepopsaným obecným postupem (viz příklad 1); t.t. >155 °C. MS(ES⁺) = 751.

Příklad 12

Methylester kyseliny 2,5-dimethyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadecahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové



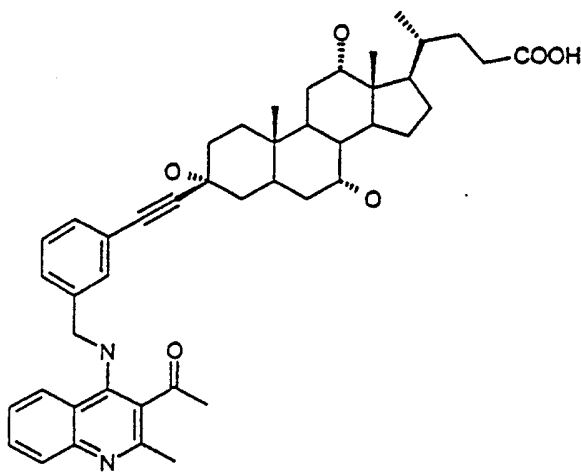
19.03.02

Produkt z příkladu 11 se hydrogenuje analogicky jak je popsáno v příkladu 2. Titulní sloučenina se získá ve formě nažloutlé tuhé látky, t.t. $>180^{\circ}\text{C}$ (rozklad).

MS(ES⁺): $\text{M}^+ + \text{H} = 756$.

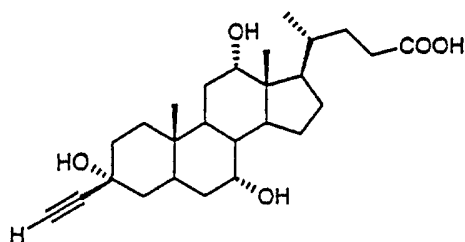
Příklad 13

2-Methyl-3-acetyl-4-{3-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin



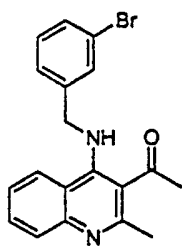
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Látka se připraví jak popsáno v příkladu 1.

Meziprodukt 2: 1-(4-(3-Brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanon



a) 1-(4-Amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon

b) 1-(4-(3-Brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon

Sloučenina se připraví z 1-(4-amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanonu a 3-brombenzylbromidu stejným postupem, jaký byl již popsán pro 1-(4-(4-brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c); t.t. 109 °C.
MS(ES⁺): 369/371.

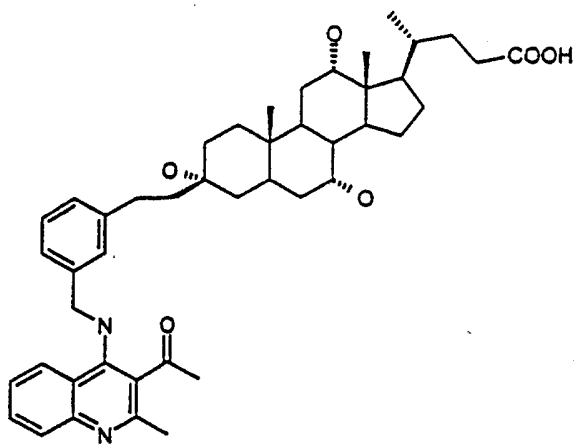
2-Methyl-3-acetyl-4-{3-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-
[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin

Sloučenina se připraví podle obecného postupu v příkladu 1;
t.t. >195 °C (rozklad).

MS (ES+) : $M^+ + H = 721$.

Příklad 14

2-Methyl-3-acetyl-4-{3-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklo-
penta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]benzyl}aminochinolin

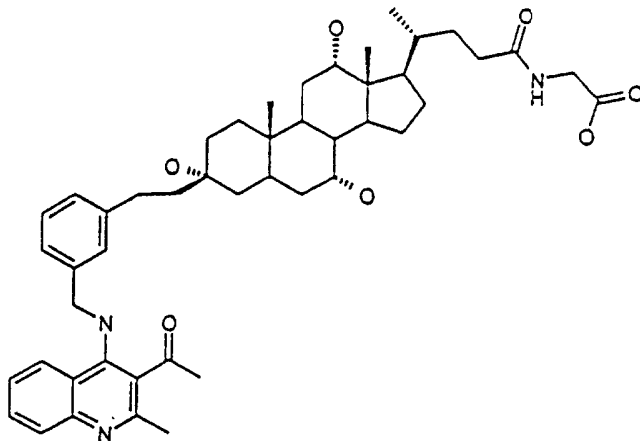


Titulní sloučenina se získá katalytickou hydrogenací produktu z příkladu 13 způsobem, popsáným v příkladu 2; t.t. >170 °C (rozklad).

MS(FAB⁺): M⁺ = 725.

Příklad 15

2-Methyl-3-acetyl-4-{3-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(N-glycidamid kyseliny pentanové-4-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]benzyl}amino-chinolin



Postup syntézy

a) 2-Methyl-3-acetyl-4-{3-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(N-glycidylethylester)amid kyseliny pentanové-4-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)-ethylen-2-yl]benzyl}aminochinolin

55 mg produktu, připraveného v příkladu 14, se rozpustí v 5 ml absolutního dimethylformamidu a při 0 °C se přidá 1 ml roztoku 0,1 ml triethylaminu v 10 ml absolutního dimethylformamidu. Po přidání 25 mg TOTU se směs míchá 20 minut při 0 °C a pak 30 minut při laboratorní teplotě. Takto připravený roztok se přidá k roztoku, sestávajícímu z 11 mg glycinester-hydrochloridu ve 2 ml dimethylformamidu, 2 ml

vody a 1 ml triethylaminu a směs se míchá za laboratorní teploty, dokud vše nezreaguje. Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu, čímž se získá 41 mg odpovídajícího ethylesteru.

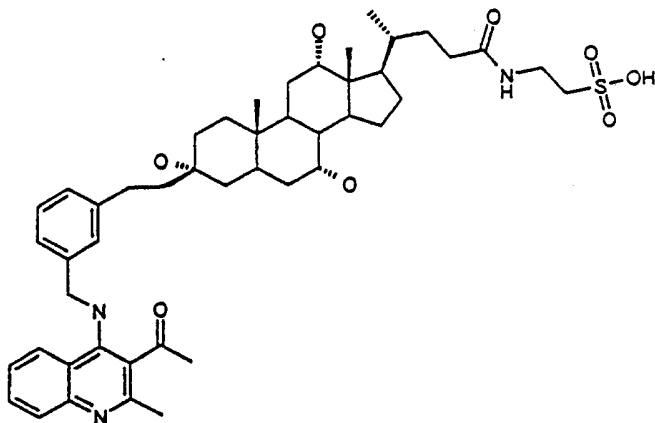
- b) 2-Methyl-3-acetyl-4-{3-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(N-glycylamid kyseliny pentanové-4-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]benzyl}aminochinolin

41 mg ethylesteru, připraveného v předchozí preparaci, se rozpustí v 5 ml methanolu, a při laboratorní teplotě se přikape roztok 28 mg hydroxidu draselného v 1,5 ml vody. Směs se míchá 2 hodiny při laboratorní teplotě, pak se odstraní rozpouštědlo, zbytek se vyjme do 5 ml vody a nastaví se na pH 5 přidávkem zředěné kyseliny solné, čímž se vyloučí žádaný produkt. Produkt se odsaje a vysuší se na vzduchu.

MS(ES⁺): M⁺ + H: 782.

Příklad 16

2-Methyl-3-acetyl-4-{3-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(N-(2-sulfoeth-1-yl)amid kyseliny pentanové)-4-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]-benzyl}aminochinolin

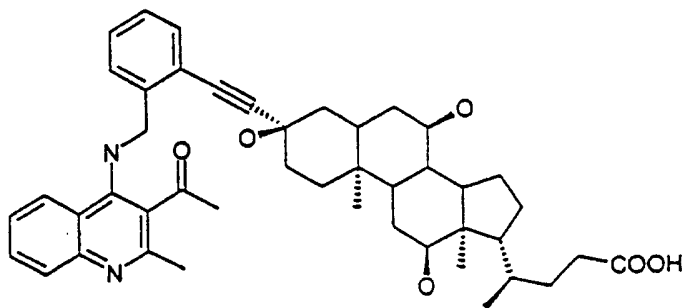


19.03.02

55 mg produktu, připraveného v příkladu 14, se rozpustí v 5 ml absolutního dimethylformamidu a při 0 °C se přidá 1 ml roztoku 0,1 ml triethylaminu v 10 ml absolutního dimethylformamidu. Po přidání 25 mg TOTU se směs míchá 20 minut při 0 °C a pak 30 minut při laboratorní teplotě. Takto připravený roztok se přidá k roztoku, sestávajícímu z 10 mg taurinu v 2 ml dimethylformamidu, 2 ml vody a 1 ml triethylaminu, a směs se míchá za laboratorní teploty, dokud vše nezreaguje. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získá se 36 mg titulní sloučeniny ve formě nažloutlé tuhé látky.
MS(ES⁺): M⁺ + H: 832.

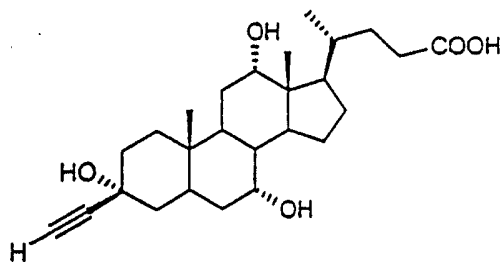
Příklad 17

2-Methyl-3-acetyl-4-{2-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -((1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin



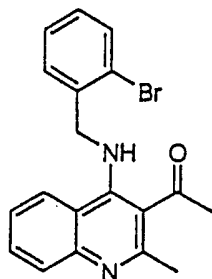
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Připravena jak je popsáno v příkladu 1.

Meziprodukt 2: 1-(4-(3-Brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanon



Postup syntézy

a) 1-(4-Amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon

Viz příklad 13 (Tetrahedron 51 (1995), 12277).

b) 1-(4-(2-Brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon

Sloučenina se připraví z 1-(4-amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanonu a 2-brombenzylbromidu stejným způsobem, jak bylo popsáno pro 1-(4-(4-brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c); t.t. 134 °C.

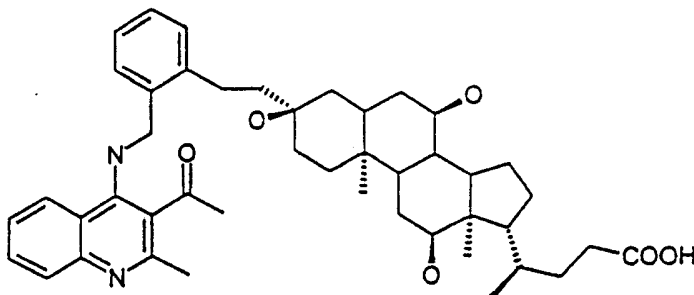
MS(ES⁺): 369/371.

2-Methyl-3-acetyl-4-{2-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -((1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin

Připraví se obecným postupem (viz příklad 1) z obou výše uvedených meziproduktů. MS(ES⁺): M⁺ + H = 721.

Příklad 18

2-Methyl-3-acetyl-4-{2-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -((1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]benzyl}aminochinolin



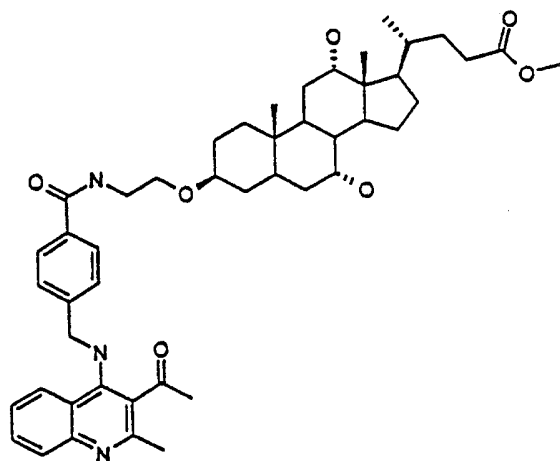
19.03.02

Hydrogenace produktu z příkladu 17 způsobem, popsaným v příkladu 2, poskytne žádaný produkt ve formě slabě nažloutlé tuhé látky, t.t. >165 °C (rozklad).

MS(ES⁺): 725.

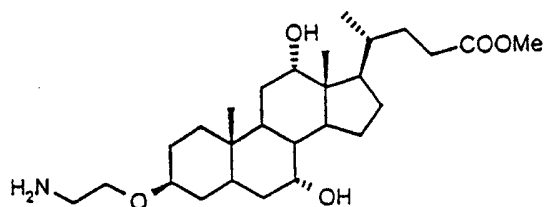
Příklad 19

Methylester kyseliny 4-[3β-(2-{4-[(3-acetyl-2-methylchinolin-4-ylamino)methyl]benzoylamino}ethoxy)-7α,12α-dihydroxy-10β,13β-dimethylhexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-17β-yl]-pentanové



Příprava meziproduktů

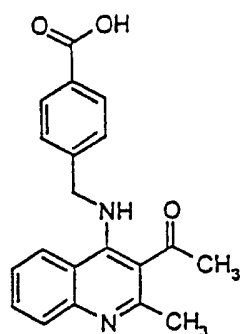
Meziprodukt 1: Methylester kyseliny 3β-O-(1-aminoeth-2-yl)-cholové



Viz příklad 3 (Tetrahedron Lett., 33 (1992), 195; Tetrahedron Lett., 34 (1993), 817).

19.03.02

Meziprodukt 2: Kyselina 4-[(3-acetyl-2-methylchinolin-4-yl-amino)methyl]benzoová



Postup syntézy

a) 2-Methyl-3-acetyl-4-(4-brombenzyl)aminochinolin

Sloučenina je popsána jako meziprodukt 2 v příkladu 1.

b) Kyselina 4-[(3-acetyl-2-methylchinolin-4-ylamino)methyl]benzoová

2-Methyl-3-acetyl-4-(4-brombenzyl)aminochinolin (370 mg), 79 mg trifenylfosfinu a 78 mg kalciumformiátu se rozpustí ve 4 ml dimethylformamidu a 4 ml benzenu. Pod ochranným plynem se přidá 9 mg palladiumacetátu a roztok se zahřívá na 120 °C v atmosféře CO. Po dvou hodinách se přidá 58 mg tetrakis-trifenylfosfin-palladia a směs se dále míchá při 120 °C. V míchání se pokračuje, dokud již není patrný přírůstek produktu, a popřípadě se přidá další palladiový katalyzátor. Pak se přidá 2 N NaOH a extrahuje se dichlormethanem. Organická fáze se ještě jednou extrahuje 2 N NaOH a spojené vodné fáze se extrahují dichlormethanem. Hydroxidové extrakty se nastaví na pH 6 přidávkem 6 N HCl a zahustí se ve vakuu. Zbytek se vyjme do malého množství methanolu a nerozpustné soli se odfiltrují. Filtrát se zahustí a rozpustí se v malém množství vody. Produkt vypadne jako nerozpustná žlutá tuhá látka, která se odsaje a vysuší se na vzduchu. Výtěžek 81 mg, t.t. >210 °C (rozklad).

MS(ES⁺): 335.

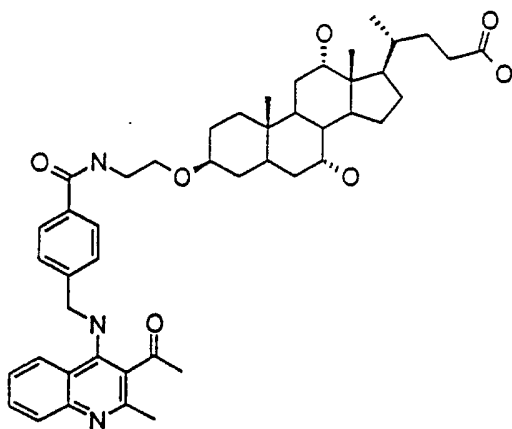
19.03.02

Methylester kyseliny 4-[3 β -(2-{4-[(3-acetyl-2-methylchinolin-4-ylamino)methyl]benzoylamino}ethoxy)-7 α ,12 α -dihydroxy-10 β ,13 β -dimethylhexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-17 β -yl]-pentanové

Meziprodukt 2 (67 mg) se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu a k roztoku se při 0 °C přidá 1 ml roztoku 0,28 ml triethylaminu v 10 ml dimethylformamidu. Po přidání roztoku 66 mg TOTU ve 2 ml dimethylformamidu se směs míchá 30 minut při 0 °C a dalších 45 minut při laboratorní teplotě. Získaný roztok se přikape ke druhému roztoku, sestávajícímu z 93 mg meziproduktu 1 ve 2 ml dimethylformamidu a 1 ml triethylaminu, a míchá se při laboratorní teplotě až do úplného zreagování. Směs se zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme do ethylacetátu. Sraženina se odfiltruje a filtrát se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická fáze se oddělí, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se spolu s oddělenou sraženinou chromatografuje na silikagelu. Získá se 71 mg žlutooranžového tuhého produktu, t.t. >98 °C (rozklad). MS(ES⁺): 782.

Příklad 20

Kyselina 4-[3 β -(2-{4-[(3-acetyl-2-methylchinolin-4-ylamino)-methyl]benzoylamino}ethoxy)-7 α ,12 α -dihydroxy-10 β ,13 β -dimethylhexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-17 β -yl]pentanová



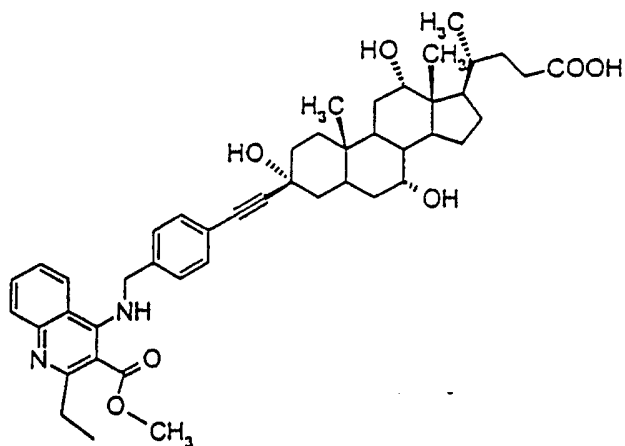
19.03.02

Ester, získaný v příkladu 19, se zmýdelní analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladu 4. Získaný produkt je bezbarvá tuhá látka, t.t. $>145\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rozklad).

MS(ES⁺): 768.

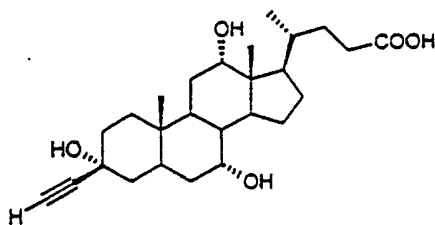
Příklad 21

Methylester kyseliny 2-ethyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové



Příprava meziproduktů

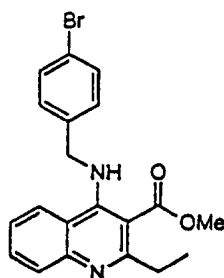
Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Přípravu viz příklad 1.

19.03.02

Meziprodukt 2: Methylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-
-2-ethylchinolin-3-karboxylové



Postup syntézy

a) Methylester kyseliny 4-amino-2-ethylchinolin-3-karboxylové
Sloučeninu je možno připravit odborníkovi známým postupem
(Tetrahedron 51 (1995), 12277).

b) Methylester kyseliny 4-(4-brombenzylamino)-2-ethylchinolin-
-3-karboxylové
Sloučenina se připraví z methylesteru kyseliny 4-amino-
2-ethylchinolin-3-karboxylové a 4-brombenzylbromidu stejným
postupem, jaký byl již popsán pro 1-(4-(4-brombenzylamino)-
-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c).
MS(ES⁺): 399/401.

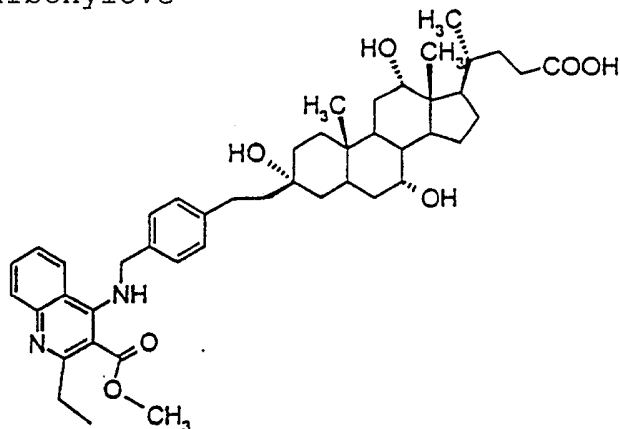
Methylester kyseliny 2-ethyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-
-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadékahydrocyklo-
penta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminochinolin-
-3-karboxylové

Sloučenina se připraví podle obecného postupu, který je popsán
v příkladu 1. T.t. >200 °C.

MS(FAB): 751.

Příklad 22

Methylester kyseliny 2-ethyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]benzyl}aminochinolin-3-karboxylové

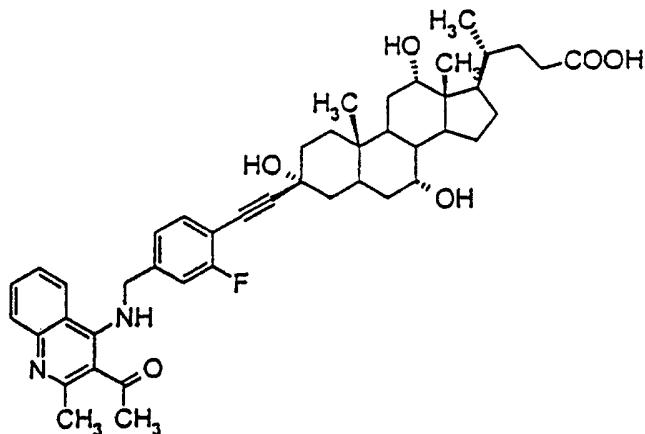


Produkt z příkladu 21 se hydrogenuje analogicky, jak je popsáno v příkladu 2. Získaná sloučenina je nažloutlá tuhá látka, t.t. >190 °C (rozklad).

MS(ES⁺): 755.

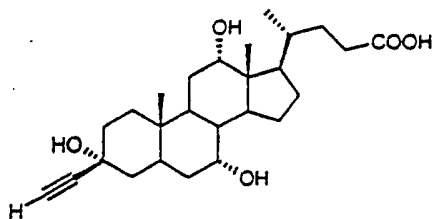
Příklad 23

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]-3-fluorbenzyl}aminochinolin



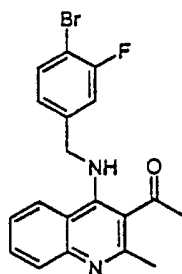
19.03.02

Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová

Viz příklad 1.

Meziprodukt 2: 1-(4-(4-brom-3-fluorbenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon



Postup syntézy:

a) 1-(4-Amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon

Viz příklad 13 (Tetrahedron 51 (1995), 12277).

b) 1-(4-(4-Brom-3-fluorbenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanon

Sloučenina se připraví z 1-(4-amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanonu a 4-brom-3-fluorbenzylbromidu postupem, popsaným pro 1-(4-(4-brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c).

MS(ES⁺): 387/389.

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]-3-fluorbenzyl}aminochinolin

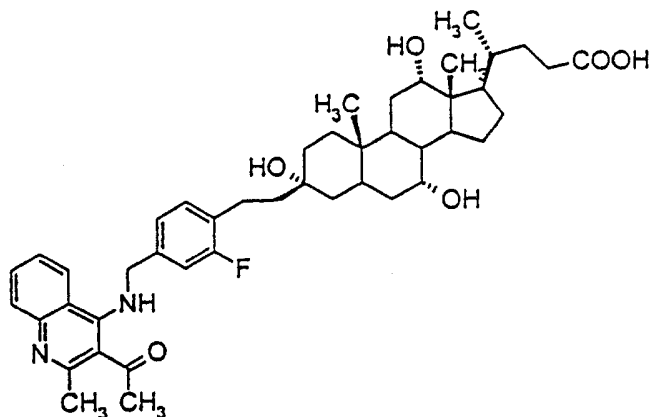
Sloučenina se připraví podle obecného postupu v příkladu 1.

MS(FAB): 739.

19.03.02

Příklad 24

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-
[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]-3-fluorbenzyl}aminochinolin

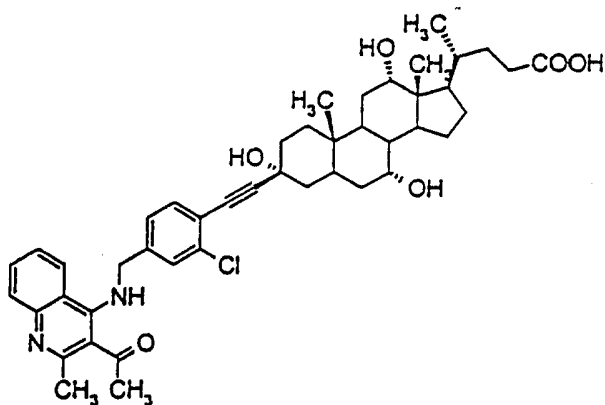


Produkt z příkladu 23 se hydrogenuje analogicky, jak je popsáno v příkladu 2. Získaná sloučenina je nažloutlá tuhá látka.

MS(ES⁺): 744.

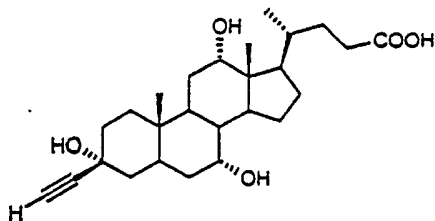
Příklad 25

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-
[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]-3-chlorbenzyl}aminochinolin



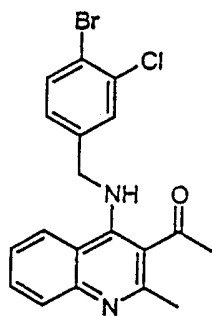
19.03.02

Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová

Viz příklad 1.

Meziprodukt 2: 1-(4-(4-Brom-3-chlorbenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon



Postup syntézy:

a) 1-(4-Amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon

Viz příklad 13 (Tetrahedron 51 (1995), 12277).

b) 1-(4-(4-Brom-3-chlorbenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanon

Sloučenina se připraví z 1-(4-amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanonu a 4-brom-3-chlorbenzylbromidu stejným postupem, jak je popsáno pro 1-(4-(4-brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c).

MS(ES⁺): 403/405.

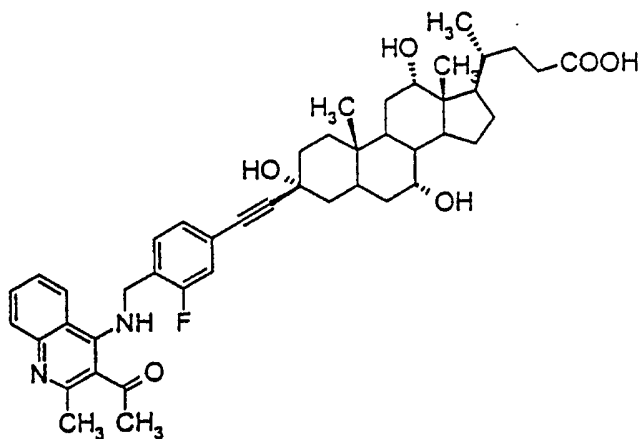
2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-
[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]-3-chlorbenzyl}aminochinolin

Sloučenina se připraví podle obecného postupu v příkladu 1.

MS(FAB): 755.

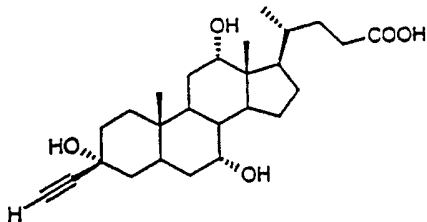
Příklad 26

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklo-
penta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]-2-fluorbenzyl}aminochinolin



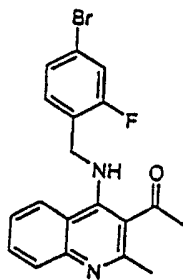
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Viz příklad 1.

Meziprodukt 2: 1-(4-(4-Brom-3-fluorbenzyl)amino-2-methyl-
chinolin-3-yl)ethanon



19.03.02

Postup syntézy:

a) 1-(4-Amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon

Viz příklad 13 (Tetrahedron 51 (1995), 12277).

b) 1-(4-(4-Brom-2-fluorbenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanon

Sloučenina se připraví z 1-(4-amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanonu a 4-brom-2-fluorbenzylbromidu stejným postupem, jaký je popsán pro 1-(4-(4-brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c).

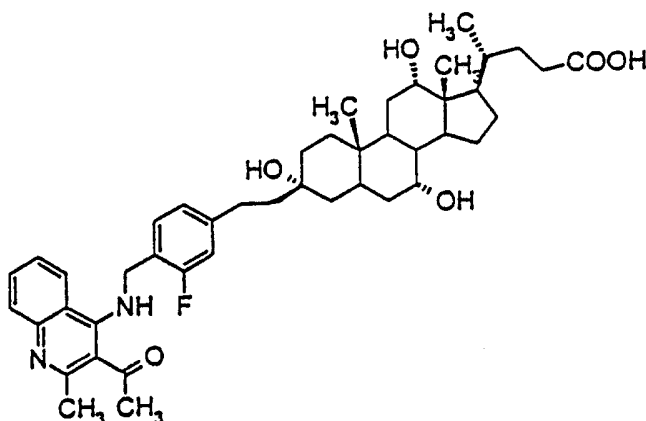
MS(ES⁺): 387/389.

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]-2-fluorbenzyl}aminochinolin

Sloučenina se připraví podle obecného postupu v příkladu 1.
MS(FAB): 739.

Příklad 27

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]-2-fluorbenzyl}aminochinolin

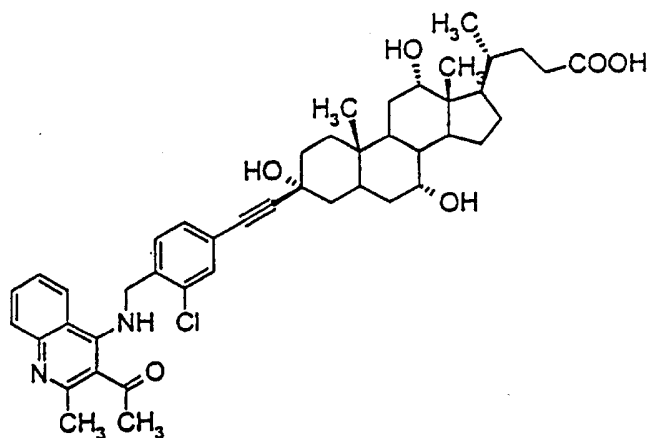


Produkt z příkladu 26 se hydrogenuje způsobem, popsaným v příkladu 2. Získaný produkt je nažloutlá tuhá látka.

MS(ES⁺): 744.

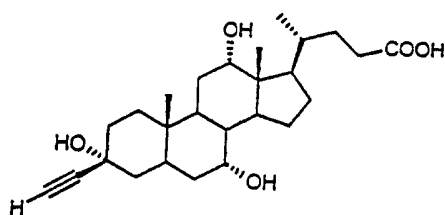
Příklad 28

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta-
[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]-2-chlorbenzyl}aminochinolin



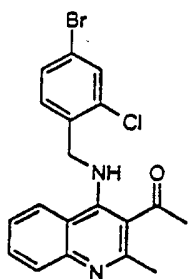
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Viz příklad 1.

Meziprodukt 2: 1-(4-(4-Brom-2-chlorbenzyl)amino-2-methyl-
chinolin-3-yl)ethanon



19.03.00

Postup syntézy:

c) 1-(4-Amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon

Viz příklad 13 (Tetrahedron 51 (1995), 12277).

d) 1-(4-(4-Brom-2-chlorbenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanon

Sloučenina se připraví z 1-(4-amino-2-methylchinolin-3-yl)-ethanonu a 4-brom-2-chlorbenzylbromidu stejným postupem, jaký je popsán pro 1-(4-(4-brombenzyl)amino-2-methylchinolin-3-yl)ethanon (příklad 1, meziprodukt 2c).

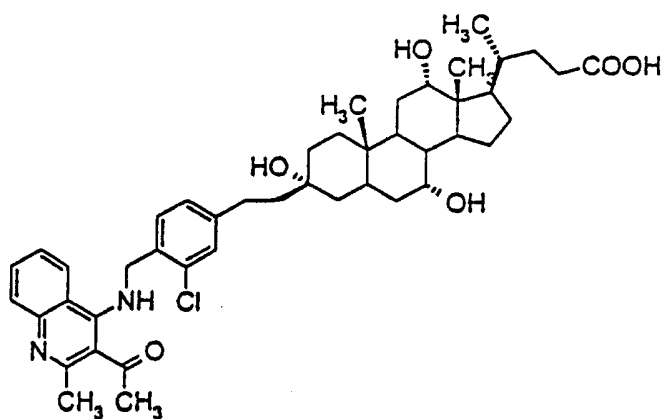
MS(FAB): 403/405.

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]-2-chlorbenzyl}aminochinolin

Sloučenina se připraví podle obecného postupu v příkladu 1.
MS(FAB): 756.

Příklad 29

2-Methyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]-2-chlorbenzyl}aminochinolin

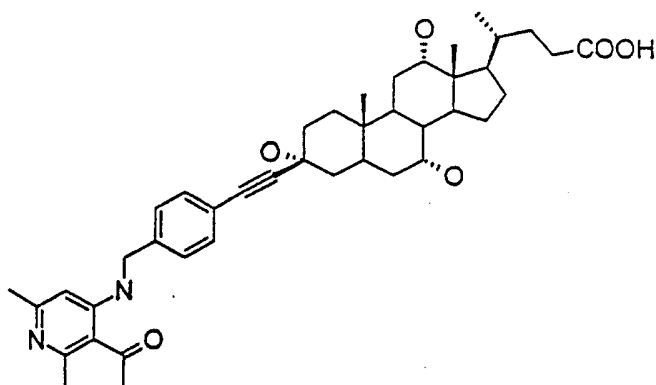


Produkt v příkladu 28 se hydrogenuje postupem, popsaným v příkladu 2, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě nažloutlé tuhé látky.

MS(ES+): 760.

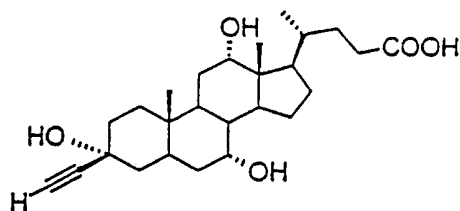
Příklad 30

2,6-Dimethyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -
-dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklo-
penta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminopyridin



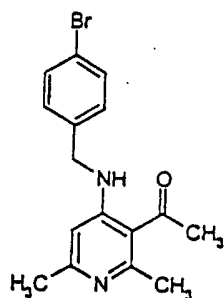
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Viz příklad 1.

Meziprodukt 2: 1-[4-(4-Brombenzylamino)-2,6-dimethyl-
pyridin-3-yl]ethanon



Postup syntézy:

a) 3-Acetyl-2,6-dimethyl-1H-pyridin-4-on

Sloučeninu je možno připravit podle postupu, známého z literatury (Chem. Pharm. Bull., 31 (1983), 4303).

19.03.02

b) 1-(4-Chlor-2,6-dimethylpyridin-3-yl)ethanon

Sloučenina se připraví odborníkovi známým postupem (J. Heterocyclic Chem. 18 (1981) 603).

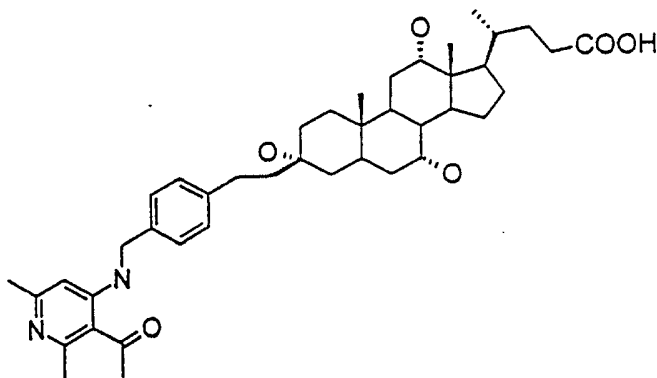
c) 1-[4-(4-Brombenzylamino)-2,6-dimethylpyridin-3-yl]ethanon

1-(4-Chlor-2,6-dimethylpyridin-3-yl)ethanon (1,0 g) se rozpustí v 10 ml dimethylacetamidu a přidá se 4-brombenzylamin (1,5 ekvivalentu). Roztok se zahřívá na 140 až 150 °C, až už nevzrůstá obsah produktu; případně je možno přidat další ekvivalent 4-brombenzylaminu. Pak se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se titulní sloučenina ve formě žlutého oleje. MS(ES⁺): 333/335.

2,6-Dimethyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminopyridin
Sloučenina se připraví podle obecného postupu v příkladu 1.
MS(ES⁺): 685.

Příklad 31

2,6-Dimethyl-3-acetyl-4-{4-[1-(3 α , 7 α , 12 α -trihydroxy-10 β , 13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethylen-2-yl]benzyl}aminopyridin

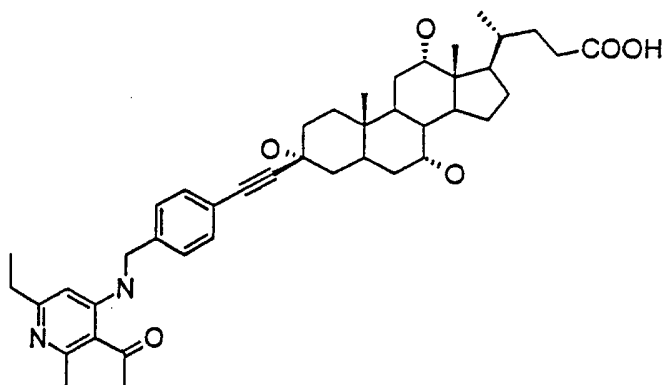


19.03.02

Produkt, získaný v příkladu 30, se hydrogenuje způsobem, popsaným v příkladu 2, čímž se získá titulní sloučenina ve formě nažloutlé tuhé látky. MS(ES⁺): 689.

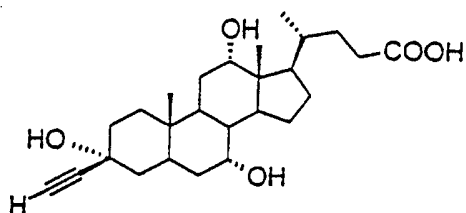
Příklad 32

2-Ethyl-6-methyl-5-acetyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminopyridin



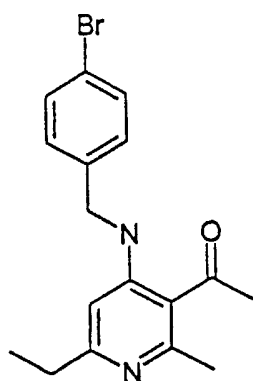
Příprava meziproduktů

Meziprodukt 1: Kyselina 3 β -acetylencholová



Viz příklad 1.

Meziprodukt 2: 1-[4-(4-Brombenzylamino)-2-ethyl-6-methylpyridin-5-yl]ethanon



19.03.02

Postup syntézy:

a) 2,2-Dimethyl-5-propionyl-[1,3]dioxan-4,6-dion

Sloučenina se připraví způsobem, popsáným v literatuře (J. Org. Chem., 43 (1978) 2087).

b) 3-Acetyl-6-ethyl-2-methyl-1H-pyridin-4-on

Sloučenina se připraví postupem, popsáným v příkladu 30 (meziprodukt 2a) (Chem. Pharm. Bull., 31 (1983), 4303).

d) 1-(4-Chlor-6-ethyl-2-methylpyridin-3-yl)ethanon

Sloučenina se připraví analogicky jako meziprodukt 2b v příkladu 30 postupem, známým v literatuře (J. Heterocyclic Chem. 18 (1981) 603).

e) 1-[4-(4-Brombenzylamino)-2-ethyl-6-methylpyridin-5-yl]-ethanon

Sloučenina se připraví ze 4-chlor-2-ethyl-6-methylpyridinu a 4-brombenzylaminu jako výchozích látek podle postupu, popsaného v příkladu 30 (meziprodukt 2c).

MS(ES⁺): 347/349.

2-Ethyl-6-methyl-5-acetyl-4-{4-[1-(3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-17 β -(1-karboxybut-3-yl)hexadekahydrocyklopenta[a]fenanthren-3-yl)ethin-2-yl]benzyl}aminopyridin

Sloučenina se připraví podle obecného postupu v příkladu 1.

MS(ES⁺): 700.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

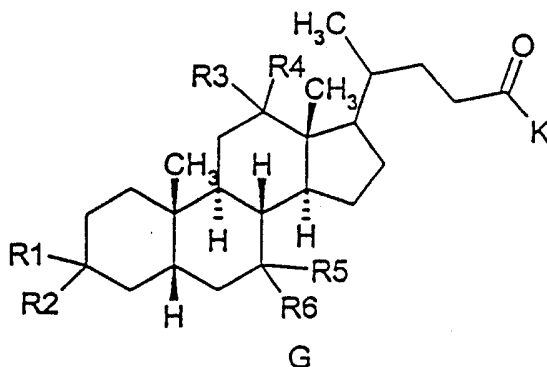
1. Sloučeniny vzorce I

P - L - G

(I)

kde

G je



K je

skupina -OR(7), skupina -NR(7)R(8), skupina -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, skupina -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, skupina -NH-CH₂-CO₂H, skupina -N(CH₃)CH₂CO₂H, skupina -HN-CHR(9)CO₂H, skupina -OKa, kde Ka znamená kation, jako například kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo kvarterní amoniový ion;

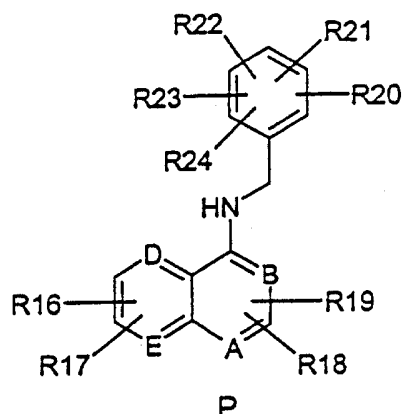
R(7), R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

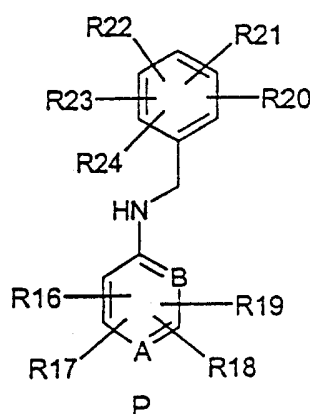
19.03.02

- R(9) je (C₁-C₄)-alkylová skupina, benzylová skupina, skupina -CH₂-OH, skupina H₃CSCH₂CH₂-, skupina HO₂CCH₂-, nebo skupina HO₂CCH₂CH₂-;
- R(1) až R(6) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, skupina -OR(10), skupina -SR(10), skupina -NR(10)R(13), skupina -OCOR(10), skupina -SCOR(10), skupina -NHCOR(10), skupina -OPO(OR(10))₂, skupina -OSO₂OR(10) nebo skupina -R(10), nebo každá z dvojic R(1) a R(2), R(3) a R(4), R(5) a R(6) tvoří kyslíkový atom karbonylové skupiny, přičemž vždy přesně jeden ze substituentů R(1) až R(6) znamená vazbu ke zbytku L;
- R(10), R(13) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;
- L je (C₁-C₁₅)-alkyl^{2N}ová skupina, ve které jedna nebo více jednotek CH₂ může být nahražena skupinou -CH=CH-, skupinou -C≡C-, skupinou -NR(11)-, skupinou -CO-, atomem -O-, skupinou -SO₂- nebo atomem -S-;
- R(11) je atom vodíku, (C₁-C₈)-alkylová skupina, skupina R(12)-CO-, fenylová skupina nebo benzylová skupina;
- R(12) je atom vodíku, (C₁-C₈)-alkylová skupina, fenylová skupina a benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

P je



nebo



kde

- A je atom N nebo skupina CH;
 B je atom N nebo skupina CH;
 D je atom N nebo skupina CH;
 E je atom N nebo skupina CH;

R(16) až R(24) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, skupina CN, skupina NO₂, skupina NR(25)R(26), skupina OR(25), skupina OCOR(25), skupina COR(25), skupina COOR(25), skupina CONR(25)R(26), skupina SO₂R(25), skupina SO₂OR(25), skupina SO₂NR(25)R(26), přičemž vždy jeden ze substituentů R(16) až R(24) znamená vazbu ke zbytku L;

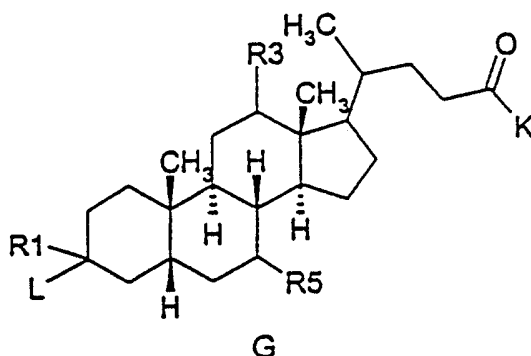
R(25), R(26) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

19.03.02

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že v nich

G je



K je skupina -OR(7), skupina -NR(7)R(8), skupina -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, skupina -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, skupina -NH-CH₂-CO₂H, skupina -N(CH₃)CH₂CO₂H, skupina -HN-CHR(9)CO₂H, skupina -OKa, kde Ka znamená kation, jako například kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo kvarterní amoniový ion;

R(7), R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

R(9) je (C₁-C₄)-alkylová skupina, benzylová skupina, skupina -CH₂-OH, skupina H₃CSCH₂CH₂-, skupina HO₂CCH₂-, nebo skupina HO₂CCH₂CH₂-;

R(1), R(3), R(5) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, skupina -OR(10), skupina -NR(10)R(13), skupina -OCOR(10), skupina -NHCOR(10);

R(10), R(13) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem

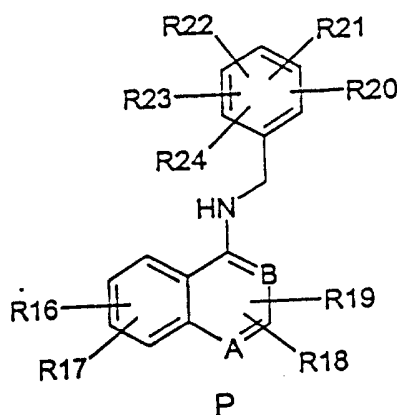
chloru, skupinou CF_3 , methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

L je $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkylová skupina, ve které jedna nebo více jednotek CH_2 může být nahražena skupinou $-\text{CH}=\text{CH}-$, skupinou $-\text{C}\equiv\text{C}-$, skupinou $-\text{NR}(11)-$, skupinou $-\text{CO}-$, atomem $-\text{O}-$, nebo skupinou $-\text{SO}_2-$;

R(11) je atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylová skupina, skupina $\text{R}(12)\text{-CO}-$, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

R(12) je atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylová skupina, fenylová skupina a benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF_3 , methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

P je



kde

A je atom N nebo skupina CH ;

B je atom N nebo skupina CH ;

R(16) až R(24) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, skupina $\text{NR}(25)\text{R}(26)$, skupina $\text{OR}(25)$, skupina $\text{OCOR}(25)$,

19.03.02

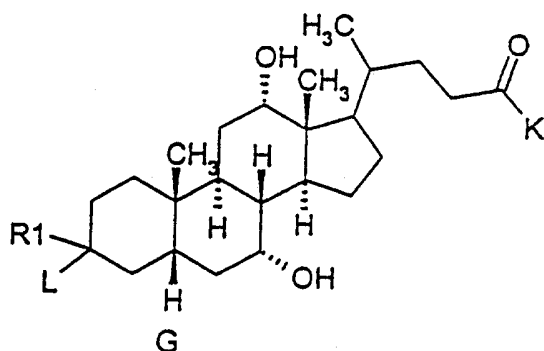
skupina COR(25), skupina COOR(25), skupina CONR(25)R(26), přičemž vždy jeden ze substituentů R(16) až R(24) znamená vazbu ke zbytku L;

R(25), R(26) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

3. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že v nich

G je

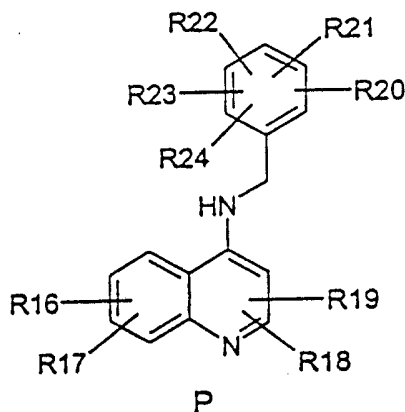


K je skupina -OR(7), skupina -NR(7)R(8), skupina -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, skupina -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, skupina -NH-CH₂-CO₂H, skupina -N(CH₃)CH₂CO₂H, skupina -OKa, kde Ka znamená kation, jako například kation alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo kvarterní amoniový ion;

R(7), R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;

19.03.02

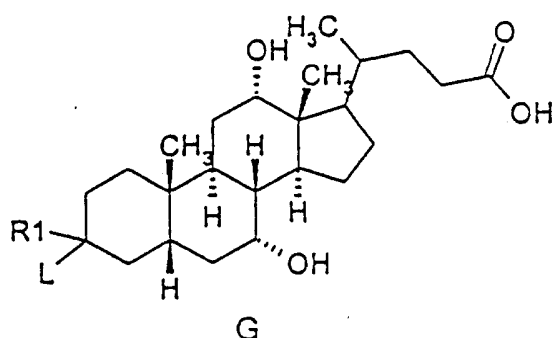
- R(1) je atom vodíku nebo skupina -OH;
- L je (C₁-C₅)-alkylová skupina, ve které jedna nebo více jednotek CH₂ může být nahražena skupinou -CH=CH-, skupinou -C≡C-, skupinou -NR(11)-, skupinou -CO-, atomem -O-, nebo skupinou -SO₂-;
- R(11) je atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, skupina R(12)-CO-, fenylová skupina nebo benzylová skupina;
- R(12) je atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, fenylová skupina nebo benzylová skupina, přičemž fenylové jádro může být až třikrát substituováno atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, methylovou skupinou nebo methoxylovou skupinou;
- P je



- R(16) až R(24) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, skupina NR(25)R(26), skupina OR(25), skupina OCOR(25), skupina COR(25), skupina COOR(25), skupina CONR(25)R(26), přičemž vždy jeden ze substituentů R(16) až R(24) znamená vazbu ke zbytku L;

R(25), R(26) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo
(C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny
mohou být jednou nebo vícekrát substituovány
fluorem, fenylová skupina nebo benzylová skupina;
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

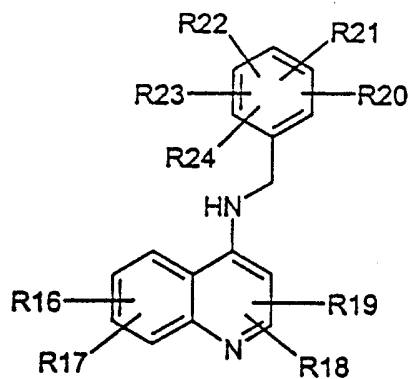
4. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 3,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že v nich
G je



R(1) je atom vodíku nebo skupina -OH;

L je (C₁-C₅)-alkylová skupina, ve které jedna nebo
více jednotek CH₂ může být nahrazena skupinou
-CH=CH-, skupinou -C≡C-, skupinou -NR(11)-,
skupinou -CO-, atomem -O-, nebo skupinou -SO₂-;

P je



kde

R(16) až R(24) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, skupina NR(25)R(26), skupina OR(25), skupina OCOR(25), skupina COR(25), skupina COOR(25), skupina CONR(25)R(26), přičemž vždy jeden ze substituentů R(16) až R(24) znamená vazbu ke zbytku L;

R(25), R(26) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo (C₁-C₄)-alkylová skupina, přičemž alkylové skupiny mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem, fenylová skupina nebo benzylová skupina;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Léčebné prostředky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4.

6. Léčebné prostředky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 a jednu nebo více účinných látek, snižujících hladinu lipidů.

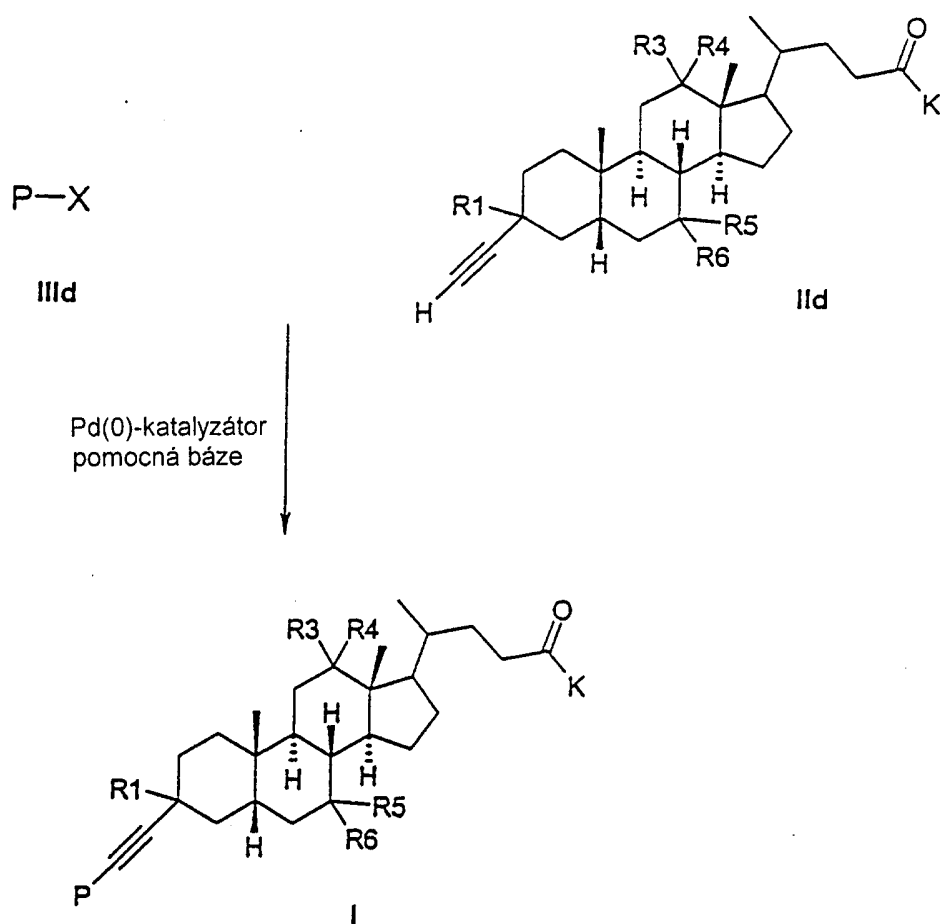
7. Způsob přípravy léčebného prostředku, obsahujícího jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se účinná látka smísí s farmaceuticky vhodným nosičem a z této směsi se připraví forma, vhodná pro podání.

8. Použití sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 pro přípravu léčiva.

19.03.02

9. Použití sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4 při přípravě léčiva pro profylaxi nebo terapii žlučových kamenů.

10. Způsob přípravy sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že podle následujícího schématu



sloučenina vzorce IIId, kde K, R(1) a R(3) až R(6) mají význam, uvedený pro vzorec I, se podrobí reakci se sloučeninou P-X vzorce IIIId, přičemž P má význam, uvedený pro vzorec I.