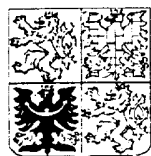


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1025-93**

(22) Přihlášeno: **27. 11. 91**

(30) Právo přednosti:
30. 11. 90 FI 90/905930

(40) Zveřejněno: **13. 04. 94**
(Věstník č. 4/94)

(47) Uděleno: **04. 04. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11. 06. 97**
(Věstník č. 6/97)

(86) PCT číslo: **PCT/FI91/00359**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/09583**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 233/64

C 07 D 405/14

A 61 K 31/415

(73) Majitel patentu:

LEIRAS Oy, Turku, FI;

(72) Původce vynálezu:

Järvinen Tomi, Kuopio, FI;

Peura Pekka, Kuopio, FI;

Suhonen Pekka, Kuopio, FI;

Urtti Arto, Kuopio, FI;

Hanhijärvi Hannu, Turku, FI;

Pohjala Esko, Tampere, FI;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, Jívanská 1/1273,

Praha 4, 14000;

(54) Název vynálezu:

**Esterové deriváty kyseliny
bispilokarpové, způsob jejich přípravy
a farmaceutický prostředek je obsahující**

(57) Anotace:

Esterové deriváty kyseliny bispilokarpové obecného vzorce I, kde:

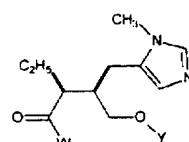
A) Y je vodík nebo acylová skupina II, a W je skupina -O-A-O-Z-Y', kde Y' je vodík nebo acylová skupina III, skupiny R a R' mohou být stejné nebo odlišné a A je alifatická nebo aromatická skupina, tvořící můstek, a -Z-Y' je skupina IV, nebo

B) W je OR, Y je skupina V, B je stejný jako A a Z'-OR je skupina IV nebo



C) W a Y dohromady znamenají -A-O-Z-C-B-C-, kde uvedené symboly mají stejný význam, jako je uvedeno výše.

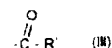
Způsob přípravy těchto derivátů a farmaceutický prostředek pro léčení glaukomu tyto deriváty obsahující.



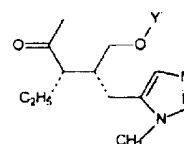
(I)



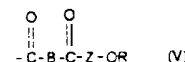
(II)



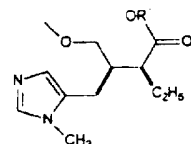
(III)



(IV)



(V)



(VI)

Esterové deriváty kyseliny bispilokarpové, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek je obsahující.

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká nových pilokarpinových prolékových sloučenin, vhodných pro použití při léčbě glaukomu (zeleného zákalu očního), a speciálně se týká esterů kyseliny bispilokarpové. způsobů přípravy uvedených nových sloučenin, farmaceutických prostředků, obsahujících tyto nové sloučeniny, a jejich použití.

Dosavadní stav techniky

(+)-pilokarpin, (3S-cis)-3-ethyl-dihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-furanon, je lék, který se používá při léčení glaukomu, který snižuje oční tlak tím, že zvyšuje proudění tekutiny v oční komoře směrem z oka. Vliv pilokarpinu na snížení intraokulárního tlaku je založen na efektu kontrakce ciliárního svalu, na který lék působí tak, že rozšiřuje úhel přední oční komory, který je důležitý z hlediska odtékání tekutiny z komory, neboť právě toto odtékání tekutiny usnadňuje.

Snížení intraokulárního tlaku však není jediným efektem pilokarpinu v oku. Když je koncentrace tohoto léku přiměřeně vysoká, kontrakční efekt pilokarpinu na ciliární sval se zvýší a výsledkem je přizpůsobení oční čočky k vidění na blízkou vzdálenost. Potom je pro pacienta obtížná akomodace oka k vidění na větší vzdálenost, čímž dochází u pacienta k nepříjemným stavům. Pilokarpin také působí na kontrakci duhovky v oku a na zorníčku v oku. Vedle těchto vlivů na oko, které nejsou nezbytné z lékařského hlediska a které jsou z hlediska pacienta nepříjemné, může mít pilokarpin další vedlejší vlivy, týkající se oka, i takové, které působí jinak, než jen na oko. Takovými vlivy jsou například zvýšený vývoj slin a zpomalená srdeční činnost.

Konvenční způsob podávání pilokarpinu pacientům s glaukodem je lokální, jako oční kapky. Při podávání tímto způsobem se však okem absorbuje pouze asi 1 % dávky pilokarpinu a asi 70 % krevním oběhem. Tato nízká absorpční rychlost pilokarpinu se přičítá třem faktorům:

1. kapka se rychle dostává dál od povrchu oka,
2. pilokarpin se rychle absorbuje do krevního oběhu přes spojivku na vnitřním povrchu očního víčka,
3. penetrační schopnost pilokarpinu rohovkou je velmi nízká.

Pilokarpin se absorbuje do husté vrstvy epitelu na povrchu oka, obsahujícího buněčné membrány lipidů (tuků), a to v nadbytku. Pilokarpin však není příliš rozpustný v tucích a proto je jeho penetrace tímto rohovkovým epitelem malá. Rohovkový epitel současně funguje jako film, který překáží absorpci pilokarpinu a je též úložným prostorem, v němž je pilokarpin chráněn před vodnou podpurnou vazivovou tkání a endotheliem rohovky do kapaliny přední oční komory. Z kapaliny této komory se pilokarpin dostává v přebytku na místo, kde se projevuje jeho účinek, do ciliárního svalu. Během účinku pilokarpinu na oko se podstatně redukuje jeho částečná konverze na inaktivní kyselinu pilokarpovou a pilokarpin se rychle odchyluje od oka skrze cirkulaci kapaliny v komoře a cirkulaci krve v rohovce.

Nízká absorpce do vnitřních částí oka a krátká doba trvání působení pilokarpinu, dávkovaného do oka, působí potíže při lékové léčbě, kromě toho se musí vzhledem ke zvýšenému účinku léku

a ke zvýšení doby trvání působení léku, podávat pilokarpin v relativně velkých dávkách. Z toho vyplývá nutné zvýšení hladiny pilokarpinu v tekutině komory, v rohovce a ciliárním svalu, což vede k silné kontrakci zorničky a adaptaci oka na vidění na blízkou vzdálenost. Navíc je zvýšení dávky pilokarpinu relativně neefektivní způsob pro prodloužení působnosti léku. Léč tohoto typu vytéká z oka, a proto se oční kapky dávají pacientům třikrát až osmkrát denně v závislosti na daném pacientovi. Podávání očních kapek je často nevhodné z hlediska pacienta, zvláště tehdy, kdy po podání kapek následují některé vedlejší účinky na oko. Použití vyšších dávek má také za následek zvýšení absorbování pilokarpinu do krevního oběhu a to přináší riziko vzhledem k dalším jiným vedlejším účinkům.

Snaha po řešení uvedených nevýhod vedla vzhledem k malé absorpci pilokarpinu k použití takových derivátů prolékových forem pilokarpinu, které se lépe absorbují do oční rohovky. Takové deriváty musejí být více rozpustné v tucích než pilokarpin, aby se tak zvýšila absorpce. Kromě toho musejí být degradovatelné, a to pokud možno úplně, aby se v epitelu rohovky uvolnil farmaceuticky účinný pilokarpin a oddělily se neúčinné části. Stupeň degradace v rohovce je závislý na době zdržení daného derivátu v epitelu rohovky a na rychlosti jeho degradace. Doba zdržení daného derivátu v epitelu se zvyšuje se zvyšující se lipofilitou a snižuje se difuzní koeficient.

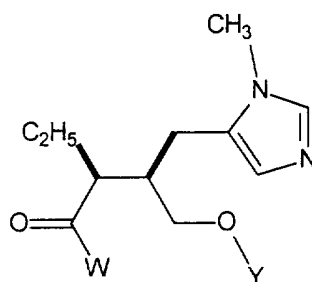
Dosud byly vyvinuty dva druhy prolékových derivátů pilokarpinu. Bodor v USA patentu 4 061 722 objevil pilokarpinové proléky, založené na kvartérních amonných sloučeninách. Bundgaard et al. objevil podle EP patentu 0 106 541 diestery kyseliny pilokarpové, s jejichž použitím se zlepšila absorpce oka. S uvedenými diestery jsou však spojeny některé nevýhody, jako je neúplná degradace v rohovce, což má za následek obohacení kapaliny v komoře intaktním prolékem, což může vést k menším obtížím při používání této prolékové formy. V porovnání se samotným aktivním činidlem, pilokarpinem, dochází k vyvíjení mnoha nežádoucích vedlejších produktů.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká nových esterů kyseliny bispilokarpové, tj. bispilokarpatů, u nichž jsou výše uvedené nevýhody ve velké míře eliminovány, nebo alespoň minimalizovány. Uvedené prolékové deriváty podle tohoto vynálezu degradují nejméně tak rychle na pilokarpin a pročásti, že je to srovnatelné s prolékem podle Bundgaarda et. al., korespondující je též lipofilita, a také podporují nejméně do takového stupně penetraci skrze rohovku. Navíc přivádějí biskarpatové deriváty do rohovky vždy jednu pro-částici na každé dvě molekuly pilokarpinu, zatímco deriváty podle Bundgaarda et. al. přivádějí vždy jednu pro-částici na každou molekulu pilokarpinu. Difuzní koeficienty bispilokarpatových derivátů v epitelu rohovky jsou menší než tyto difuzní koeficienty u sloučenin podle Bundgaarda, protože bispilokarpatové deriváty zůstávají v epitelu rohovky déle. Proto bude i delší doba pro uvedený prolék, než je rozpad úplný. Kromě toho mají nové sloučeniny podle tohoto vynálezu lepší rozpustnost a jsou proto výhodnější pro přípravu lékových formulací.

Tento vynález tedy umožňuje uvedenému léčivému přípravku lépe proniknout rohovkou do vnitřních částí oka, přičemž je umožněna efektivní prolongace - prodloužení - doby působení pilokarpinu a také snížení píků vysoké koncentrace pilokarpinu v oku. Toto snížení lokálních vysokých koncentrací pilokarpinu je velmi důležité z hlediska pacienta, neboť se tím snižují nepříjemné vedlejší účinky.

Nové pilokarpatové prolékové deriváty, specificky estery kyseliny bispilokarpové, tedy bispilokarpaty podle vynálezu, mají obecný vzorec I:



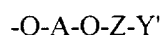
(I)

kde:

5

A) Y je vodík nebo skupina -C-R , kde R znamená vodík, C_1 až C_{18} -alkyl, C_2 až C_{18} -alkenyl, C_2 až C_{18} -alkinyl, popřípadě substituovaný C_3 až C_7 -cykloalkyl nebo C_3 až C_7 -cykloalkenyl, popřípadě substituovaný aryl nebo aryl nižší alkyl, a W znamená skupinu

10

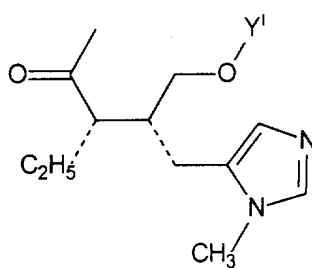


kde Y' znamená vodík nebo skupinu -C-R' , v níž R' má stejný význam, jako má výše uvedený R , zatímco R' může být stejný nebo odlišný od R , A je popřípadě hydroxy nebo chráněná-hydroxy substituovaný C_1 až C_{18} -alkylen, C_2 až C_{18} -alkenylen nebo C_2 až C_{18} -alkynylen, který může být substituovaný, popřípadě substituovaným C_3 až C_7 -cykloalkylem, C_3 až C_7 -cykloalkenylem, arylem nebo aryl nižším alkylem, nebo A je popřípadě substituovaný C_3 až C_7 -cykloalkylen nebo C_3 až C_7 -cykloalkenylen nebo arylen, nebo A je výše uvedený alkylen, alkenylen nebo alkynylen, jehož členy řetězce sestávají z výše uvedených cykloalkylenových, cykloalkenylenových nebo arylenových skupin, a

20



je



25

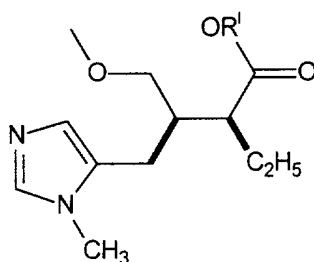
nebo

B) W je -OR , kde R má výše uvedený význam, Y je

30

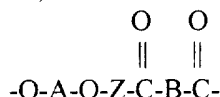


-C-B-C-Z'-OR' , kde R' má výše uvedený význam a B má význam uvedený pro A , jak je výše uvedeno, a -Z'-OR' je



nebo

C) W a Y znamenají dohromady (-W-Y-)



kde A a B mají výše uvedený význam a Z má stejný význam jako skupina -Z-Y' uvedená výše, jakož i kyselinový přírůstek solí, dále solí uvedených sloučenin.

Ve spojitosti s výše uvedeným vzorcem obecného tvaru I je C_1 až C_{18} -alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, s výhodou s jedním až čtyřmi atomy, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl nebo butyl, isobutyl, sek.butyl nebo terc.-butyl, nebo pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl a decyl.

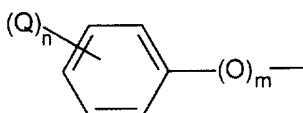
C_2 až C_{18} -alkenyl může mít přímý nebo rozvětvený řetězec a je to s výhodou nižší alkenyl se dvěma až deseti atomy uhlíku, s výhodou se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku a znamená ethenyl, 1-methylethenyl, 1-propenyl, allyl nebo 1-, 2- nebo 3-butenyl, 2-methyl-2-propenyl, nebo také 1-, 2-, 3- nebo 4-pentenyl, isopentenyl, 3-methyl-2-butenyl, hexenyl, heptenyl, oktenyl, nonenyl nebo decenyl. Uvedené alkenyly mohou být buď ve formě E- nebo ve formě Z-, nebo mohou být konjugované nebo nekonjugované dienyly, jako je 3,7-dimethyl-2,6-oktadien, trienyly, jako je farnesyl, nebo polyenyly.

C_2 až C_{18} -alkynyl může být přímý nebo rozvětvený a je to s výhodou nižší alkynyl se dvěma až deseti atomy, s výhodou dvěma až čtyřmi atomy uhlíku, a znamená například ethynyl, 1-propynyl, propargyl nebo butynyl, nebo také pentynyl, hexynyl, heptynyl, oktyl, nonyl nebo decynyl. Také připadají v úvahu konjugované nebo nekonjugované di-, tri- a poly-ynyly a alkenynyly.

Cykloalkyl, -alkenyl, a cykloalkylen a -alkenylen popřípadě sestávají ze tří až sedmi atomů uhlíku a mohou být nesubstituované nebo substituované nižším alkylem, kde nižší alkyl s výhodou sestává z jednoho až čtyř atomů uhlíku.

Jako aryl se zde míní substituovaný nebo nesubstituovaný karboxylový aromatický kruh, jako je fenyl nebo bicyklický nenasycený nebo částečně nasycený kruhový systém, jako je například naftyl, indenyl, indanyl, tetrahydronaftyl nebo bifenyl atd. Jako substituenty připadají v tomto případě v úvahu nižší alkyl, nižší alkoxy, nitro nebo halogenová skupina, přičemž nižší alkyl a nižší alkoxy s výhodou obsahují jeden až čtyři atomy uhlíku.

Monocyklický aryl a aralkyl mohou být znázorněny obecným vzorcem



kde skupiny Q nezávisle znamenají C₁ až C₄-alkyl, C₁ až C₄-alkoxy, halogen nebo nitro, n je celé číslo od 0 do 3, m je celé číslo, a to 0 nebo 1 a D znamená přímý nebo rozvětvený C₁ až C₆-alkylen, nebo konjugovaný nebo nekonjugovaný C₂ až C₆-alkenylen nebo -alkynylen. Halogenem může být chlor, brom, fluor nebo jod.

Bivalentní alkylen, alkenylen nebo alkynylen s přímou nebo rozvětvenou bivalentní skupinou, obsahující jeden až osmnáct nebo dva až osmnáct atomů uhlíku, s výhodou však může mít jeden až deset a popřípadě dva až deset atomů uhlíku, může být methylen, ethylen, propylen, butylen, ale také pentylen, hexylen, heptylen, oktylen, nonylen a decylen a korespondující nenasycené bivalentní skupiny, které mohou jako substituent mít takový uhlíkový řetězec, jak je výše uvedeno, může jít o cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl nebo aralkyl, přičemž mohou být substituovány hydroxy skupinou nebo chráněnou hydroxy skupinou. Chráněnou hydroxy skupinou může být -OR" nebo -OCOR", kde R" znamená C₁ až C₄-alkyl, aryl nebo aryl-C₁ až C₄-alkyl, kde aryl má výše uvedený význam.

Cykloalkylenem a cykloalkenylenem může být popřípadě například cyklopropylen, cyklobutylen, cyklopentylen, cyklohexylen nebo cykloheptylen a korespondující nenasycené skupiny. Naposled uvedené bivalentní kruhové systémy mohou také tvořit část uvedených alkylenových, alkenylenových a alkynylenových skupin.

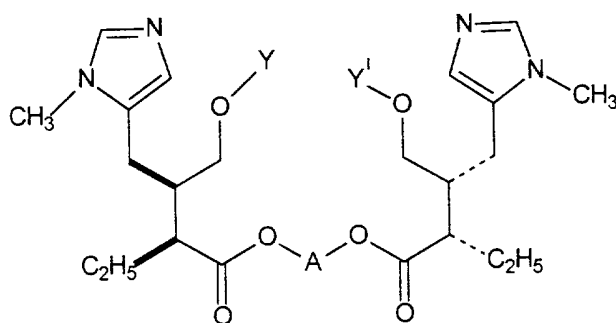
Arylen jako takový nebo jako člen řetězce lze znázornit následujícím obecným vzorcem:



kde se bivalentním Ar rozumí výše definovaná popřípadě substituovaná arylová skupina, D a D' jsou stejné nebo rozdílné a mají stejný význam jako výše uvedené D, zvláště pak methylen nebo ethylen, a m a m' znamenají nezávisle celistvé číslo 0 nebo 1. Arylen je s výhodou fenylen nebo naftylen.

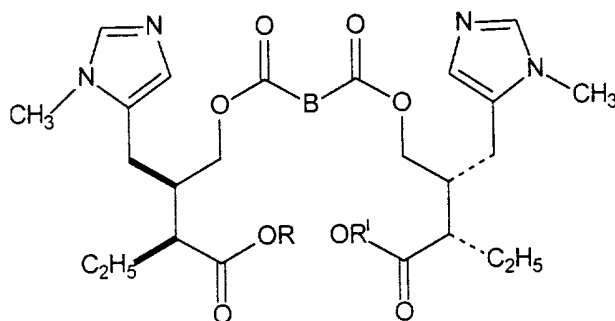
Kyselé přídavné soli uvedených sloučenin obecného vzorce I jsou s výhodou farmaceuticky přijatelné přídavné soli s netoxickými anorganickými nebo organickými kyselinami. Takovými vhodnými kyselinami jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina orthofosforečná atd., a vhodnými organickými kyselinami jsou například kyselina octová, kyselina propionová, kyselina stearová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina glutarová, kyselina dipová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina askorbová, kyselina pamoová nebo kyselina sulfonová, lze se zmínit například o mesyl nebo tosyl kyselině.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou dimerické esterové deriváty kyseliny pilokarpové, t.j. bispilokarpaty, které tvoří tři hlavní typy v souhlasu s podskupinami A) až C), uvedenými ve spojení s obecným vzorcem, uvedeným výše. Tedy bispilokarpaty podskupiny A) mohou být ilustrovány obecným vzorcem I':



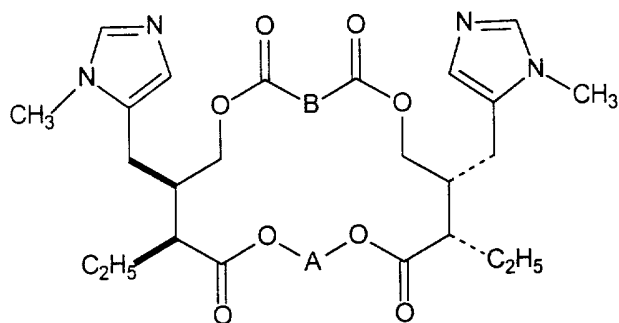
(I')

Uvedené bispilokarpaty podskupiny B) mohou být ilustrovány obecným vzorcem I'':



(I'')

Uvedené bispilokarpaty makrolidů v soulasu s podskupinou C) mohou být ilustrovány obecným vzorcem I''' :



(I''')

Ve výše uvedených obecných vzorcích I', I'' a I''' mají symboly takový význam, jak je uvedeno ve spojení s obecným vzorcem I.

Zvláště výhodnými sloučeninami jsou bispilokarpaty podle obecného vzorce I', kde Y a Y' je vodík a poté speciálně O,O'-dihydrogen (1,4-, 1,3-, 1,2-xylylen)- a (1,3-propylen) bispilokarpat.

Výhodné diacyl bispilokarpaty obecného vzorce I' jsou O,O'-dipropionyl-, O,O'-dibutyryl-, a O,O'-dicyklopropylkarbonyl (1,4-xylylen) bispilokarpat.

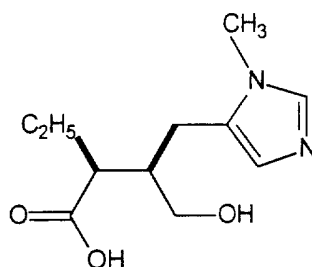
Výhodný je také O,O'-dipropionyl (ethylen)- a O,O'-dipropionyl (2-hydroxy-1,3-propylen) bispilokarpat, a O,O'-dicyklopropylkarbonyl (1,5-pentylen) bispilokarpat a -(1,6-hexylen) bispilokarpat.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I" jsou (dibenzyl) bispilokarpaty, zvláště O,O'-glutaryl (dibenzyl) bispilokarpaty. Výhodný je také O,O'-sukciny (diethyl) bispilokarpat.

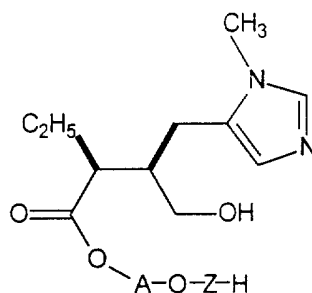
Tento vynález se také týká způsobu přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu, majících obecný vzorec I.

Podle způsobu v tomto vynálezu se způsob týká:

a) přípravy sloučeniny obecného vzorce I' pilokarpové kyseliny obecného vzorce:



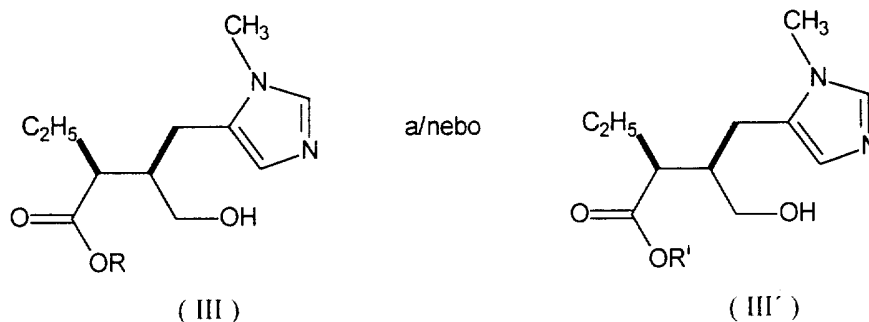
nebo jejich solí, jež reaguje se sloučeninou obecného vzorce X-A-X', kde X a X' jsou nezávisle hydroxy nebo odstupující skupina, jako je halogen, acyloxy, nebo alkyl nebo aryl sulfonyloxy, pro přípravu sloučeniny obecného vzorce II:



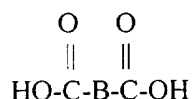
(II)

jež, pokud je to žádoucí, reaguje na sloučeninu obecného vzorce I', kde Y je odlišné od vodíku. reagováním s kyselinou, obecného vzorce RCO_2H , a když se R liší od R', může reagovat s kyselinou obecného vzorce $\text{R}'\text{CO}_2\text{H}$, nebo s funkčním derivátem takovýchto kyselin. a popřípadě sloučenina obecného vzorce I je konvertována na svou dodatečnou kyselou sůl, nebo

b) přípravy sloučeniny obecného vzorce I'', sloučeniny obecného vzorce III nebo III', popřípadě



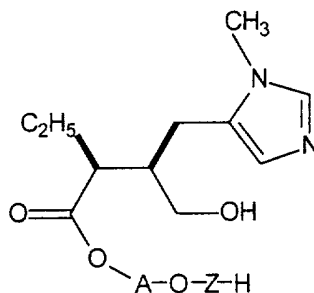
kde R a R' mají výše uvedený význam, se podrobí reagování s dikarboxylovou kyselinou obecného vzorce IV:



(IV)

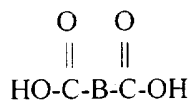
kde B má výše uvedený význam, nebo s jejím bifunkčním kyselým derivátem, a popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I" je konvertována na svou dodatečnou kyselou sůl, nebo

- c) přípravy sloučeniny obecného vzorce I", sloučenina obecného vzorce:



(II)

- kde A a Z mají výše uvedený význam, se podrobí reakci s dikarboxylovou kyselinou obecného vzorce IV:



(IV)

- kde B má výše uvedený význam, nebo s její bifunkční dodatečnou kyselou solí, a popřípadě se získá sloučenina obecného vzorce I" a je konvertována na svou dodatečnou kyselou sůl.

- Ve výše uvedených reakcích se používají jako funkční deriváty kyselin s výhodou halogenidy, anhydridy, alkyl a aryl sulfonáty uvedených kyselin. Jako reakční prostředí se používají rozpouštědla, jako jsou uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery, ketony atd., které jsou inertní vůči reagujícím látkám. Vhodnými uhlovodíky jsou aromatické uhlovodíky, jako například dichlormethan, chloroform a chlorbenzen. Jako vhodné ketony lze uvést aceton, ethylmethylketon a isobutylmethylketon, ethery jako diethylether, diisopropylether, dibutylether a 1,4-dioxan. Jako jiná vhodná rozpouštědla lze uvést sulfoxid, dimethylformamid a acetonitril.

- Reakční teplota není rozhodující a může kolísat například od -10 °C do bodu varu rozpouštědla. Vhodné je použít jako reakční teplotu teplotu místnosti. Také reakční doba může kolísat v širokém rozmezí od 12 do 72 hodin, přičemž obvykle bývá kolem 24 hodin. Je vhodné použít činidlo, které váže kyselinu v reakci, jako je uhličitán alkalického kovu nebo uhličitán kovu alkalických zemin, nebo organické zásady. Mezi vhodné uhličitany kovů patří například uhličitán sodný a uhličitán draselný, a z organických zásad je to pyridin a jeho homology, 4-dimethylaminopyridin, chinolin a jeho homology, N,N-dimethylanilin a trialkylaminy, zvláště triethylamin. Uvedené reakce mohou probíhat buď v homogenních roztocích nebo v heterogenních systémech, jako za PTC-podmínek.

- Esterové vazby ve sloučeninách podle tohoto vynálezu se mohou tvořit také za použití známých činidel, štěpících vodu, jako karbodiimidy. V takových případech mohou přicházet v úvahu také známé esterifikační reakce, katalyzované kyselinou.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu se připravují známými způsoby za použití masťových základů a jiných adjuvans, známých v dané oblasti techniky. Takovými základy pro uvedené farmaceutické prostředky mohou být například kapaliny, suspenze nebo emulze, nebo krémy. Uvedený prostředek může být utvořen také v pevné formě a takto vkládán do oka.

5 Vhodnou formou pro podávání je například roztok pro oční kapky, který obsahuje sloučeninu podle tohoto vynálezu, a to ve vhodné koncentraci, například 0,1 až 4 % ve sterilním vodném roztoku, pufrovaném na vhodnou hodnotu pH, nebo upraveném na vhodnou hodnotu pH pomocí kyseliny nebo zásadité látky, přičemž uvedená sloučenina se použije ve formě ve vodě rozpustné

10 přidavné kyselé soli. Roztok pro oční kapky, obsahující žádanou koncentraci látky, se dává do oka v závislosti na stavu pacienta, s výhodou jednou až třikrát denně.

Testovací způsoby

15 Sloučeniny podle tohoto vynálezu byly zkoušeny pomocí následujících testů. Diestery kyseliny pilokarpové z patentové přihlášky EP-0 106 541 byly testovány korespondujícími testy za stejných podmínek a porovnány s uvedenými bispilokarpaty podle tohoto vynálezu.

1) Stabilita sloučenin

20 Stabilita uvedených testovaných sloučenin se testuje pomocí pufrovací hydrolyzy. Iontová síla tlumivých roztoků (μ) byla 0,5, použité hodnoty pH byly 4,2, 6,0, 7,4 a 9,0 a použité teploty byly 37 °C, 50 °C, 60 °C a 70 °C.

25 Při výpočtu poločasu se vychází z degrační konstanty k , získané pro každou studovanou sloučeninu ($T_{1/2} = 0,693/k$; $k = 2,303 \times \log k$, kde $\log k$ je úhlový koeficient grafické závislosti, která znázorňuje logaritmus zbývajících esteru jako funkci času) v tlumivém roztoku o uvedené hodnotě pH, jak je indikováno v tabulce I níže, kde se hodnoty vztahují k poločasu ($T_{1/2}$) při teplotě 37 °C.

30 Výsledky v tabulce I ukazují, že bispilokarpaty podle tohoto vynálezu jsou více stabilní v kyselých roztocích, než v zásaditých roztocích a že jsou alespoň tak stabilní, jako diestery podle EP-patentu 0 106 541.

35 Stabilitu uvedených derivátů při různých podmínkách skladování lze posuzovat podle degračních konstant při různých teplotách a vypočítat degrační konstantu k při žádané teplotě z rovnice závislosti, korespondující s Arrheniovou rovnicí (1), kde $\log k$ je dán jako funkce ($1/T$).

$$40 \quad \text{Log } k = \text{Log } A - \frac{E_a}{2,303 R} \times \frac{1}{T} \quad (1)$$

45 Z degrační konstanty (k), získané při žádané teplotě, se stanoví doba skladovacího čas $t_{10\%}$ ($t_{10\%} = 0,104/k$), která indikuje dobu, během níž lze počítat s 10%ním rozkladem uvedeného léku. Uvedeným způsobem lze například odhadnout, že $t_{10\%}$ -doba pro O,O'-dipropionyl (1,4-xylylen) bispilokarpat byla při teplotě 4 °C 500 dnů.

2) Lipofilita

50 Lipofilita uvedených sloučenin se studuje určením rozdělovacích koeficientů (P) uvedených sloučenin při pH 7,40. Měření se provádí ve směsi oktanol-tlumivý roztok tak, že se určuje koncentrace uvedené studované sloučeniny ve fázi tlumivého roztoku pomocí HPLC.

Rozdělovací koeficienty u velmi lipofilních sloučenin se určují reverzní fází (RP) kapalně chromatografie (HPLC) z retenčního času (Beckmannova vývěva 116 a 116 UV detektor; Marathonův automatický dávkovač vzorků).

- 5 Studují se hodnoty $\log P$ a kapacitní faktory k' sloučenin, pilokarpinu a bispilokarpatů podle tohoto vynálezu, a to při teplotě 22 °C - jsou udány níže v tabulce I. Z výsledků je patrné, že sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou podstatně více lipofilní než pilokarpin.

3) Enzymová hydrolýza

- 10 Poločas enzymové hydrolýzy nových bispilokarpatů podle tohoto vynálezu a známých diesterů kyseliny pilokarpové se stanovuje ve směsi plazma/tlumivý roztok při hodnotě pH 7,4 (80 % až 20 %) při teplotě 37 °C. Degradační konstanta (k) pro dané sloučeniny se testuje a určuje ze závislosti logaritmu zbytkového diesteru jako funkce času a poločas $T_{1/2}$ je ukázán v níže uvedené tabulce II.

- 15 Z výsledků je patrné, že v tlumivých roztocích sloučeniny se stabilním testem degradují vlivem enzymu (esteráza) na O,O'-dihydrogen bispilokarpatový meziprodukt, který spontánně degraduje při pH 7,40 na pilokarpin. Následně ovlivňuje bispilokarpanový meziprodukt rychlost tvorby pilokarpinu, a to velmi významně. Tvorba pilokarpinu bývá často kompletní s případnou možností epimerizace meziproduktu. Množství utvořeného isopilokarpinu kolísá od 0 do 10 % a také u pilokarpinu dochází k epimerizaci, pokud hydrolýza trvá velmi dlouhou dobu.

4) Propustnost rohovky

- 25 Propustnost rohovky hydrochloridem pilokarpinu a jeho derivátů, které jsou nadějnými proléky, se hodnotí podle testů, které jsou výše popsány a studium probíhalo v difuzní komůrce, kde byla studována migrace uvedené sloučeniny z přivádějící fáze (strany epitelu) skrze rohovku na stranu akceptoru (endotelová strana) v difuzní komůrce. Ke studii byla použita rohovka králíka.

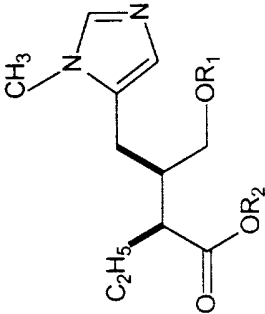
- 30 Vzorky, brané na akceptorové straně zkušební difuzní komůrky, a to jak z hlediska koncentrace, tak i z hlediska volného léku (koncentrace je míněna jako koncentrace proléku), byly zkoumány v akceptorové fázi s HPCL. Takto byla určeny rychlost degradace proléku v rohovce.

- 35 Součinitele propustnosti (Papp, cm/s), vypočítané z rychlosti propustnosti ($\mu\text{mol/min}$), jejich průměrné odchylky (RSD) a počet testů udává tabulka II.

Z výsledků je patrné, že pomocí sloučenin z obou skupin lze podstatně zvýšit propustnost pilokarpinu.

- 40 Tyto výsledky též ukazují, že estery, odvozené od pilokarpinu, se v rohovce degradují za tvorby pilokarpinu a že skupinami, vázanými na pilokarpovou kyselinu, je možné regulovat propustnost rohovky vůči prolékům a rychlost tvorby pilokarpinu.

Tabulka I

Sloučenina	Poločas v tlumivých roztocích při 37 °C			Rozdělovací koeficient log P	Kapacitní faktor k'
	pH 4.20	6.00	7.40	9.00	
Přilokarpin				0.0117 ¹	0,4051
Sloučeniny podle EP 106541					
					
R ₁	T _{1/2} (h)				
acetyl	7668	3466	547	79	
propionyl	2179	5335	748	94	
valeryl	8537	-	1169	303	
benzoyl	10667	4871	2043	111	
acetyl	2195	1663	503	73	
propionyl	-	1507	829	154	

Sloučeniny podle tohoto vlnázu:					$T_{1/2}$ (min)	
O,O'-dihydrogen(1,4-xylylen)bispilokarpat	2256	137	18	1.9	2.1753 ¹	0.8101
O,O'-dihydrogen(1,3-xylylen)bispilokarpat	2930	167	19	1.1	1.9901 ¹	0.8291
O,O'-dihydrogen(1,2-xylylen)bispilokarpat	1210	201	25	1.4	2.0252 ¹	0.8291
O,O'-dihydrogen(1,7-heptylen)bispilokarpat	4909	1792	201	18	2.6743 ¹	1.1266
O,O'-dihydrogen(1,6-hexylen)bispilokarpat	3759	1509	150	14	1.8360 ¹	0.8924
O,O'-dihydrogen(1,5-pentylen)bispilokarpat	4378	1474	125	14	1.5714 ¹	0.7532
O,O'-dihydrogen(1,4-butylen)bispilokarpat	7206	1136	158	10	1.1627 ¹	0.6582
O,O'-dihydrogen(1,3-propylen)bispilokarpat	4040	618	72	4	0.6830 ¹	0.6139
					$T_{1/2}$ (h)	
O,O'-diacetyl(1,4-xylylen)bispilokarpat	3964	1161	274	34	3.0432 ¹	1.3987
O,O'-dipropionyl(1,4-xylylen)bispilokarpat	2203	1214	400	47	4.0843 ¹	2.3038
O,O'-dibutyryl(1,4-xylylen)bispilokarpat	5993	1114	177	137	5.5604 ²	4.0127
O,O'-divaleryl(1,4-xylylen)bispilokarpat				7	7.0165 ²	7.3861
O,O'-dicyclopropylkarbonyl(1,4-xylylene)bispilokarpat	63323	8445	3545	339	4.2015 ¹	2.4684
O,O'-dibenzoyl(1,4-xylylen)bispilokarpat				8	6.4929 ²	5.9304
O,O'-succinyl(dibenzyl)bispilokarpat	4761	2546	251	28	5.2038 ²	3.4557
O,O'-glutaryl(dibenzyl)bispilokarpat	4187	2198	757	43	5.4093 ²	3.7658
O,O'-adipoyl(dibenzyl)bispilokarpat	3141	1647	655	70	5.8242 ²	4.4810
O,O'-fumaroyl(dibenzyl)bispilokarpat	834	49	6	0.4	5.7137 ²	4.2785
O,O'-terephthaloyl(dibenzyl)bispilokarpat	1581	913	55	38	7.0000 ²	7.3354

¹ rozdělovací koeficient určený ze směsi oktanol-tlumivý roztok

² Log P určený z rovnice $\log k' = 0,082 \text{ Log P} - 0,4085$

Tabulka II

Sloučenina	Degradanční koeficient (k) a poločasy ($T_{1/2}$) v plazmě (80%), 37 °C	Papp (cm/s x 10^{-5})	Koeficient propustnosti		Počet testů n
			Relativní odchylka (RSD)	standardní	
	k (min ⁻¹)	$T_{1/2}$ (min)			
Pilokarpin				(22.9)	6
Sloučeniny podle EP-106541					
R ₁	R ₂				
acetyl	benzyl	0.04353	16	1.17	6
propionyl	benzyl	0.10801	6	1.43	6
valeryl	benzyl	0.07876	9	1.15	6
octanoyl	benzyl	0.02556	27		
benzoyl	benzyl	0.03800	18	0.87	5
3-chloro-benzoyl	benzyl	0.03132	22	0.72	5
acetyl methyl-cyklohexyl		0.00967	72		
propionyl	benzyl	0.2957	33	0.13	6
valeryl	benzyl	0.02487	28		
benzoyl	benzyl	0.00599	116		
3-chloro-benzoyl	benzyl	0.00299	231		

Sloučeniny podle tohoto vlnězu:					
O,O'-diacetyl(1,4-xylylen)bispilokarpat	0.07370	9	0.93	(33.2)	6
O,O'-dipropionyl(1,4-xylylen)bispilokarpat	0.11837	6	3.05	(14.7)	6
O,O'-dibutyl(1,4-xylylen)bispilokarpat	0.06149	11	2.15	(34.0)	9
O,O'-divaleryl(1,4-xylylen)bispilokarpat	0.05734	12	1.82	(34.0)	4
O,O'-dicyklopropylkarbonyl(1,4-xylylen)bispilokarpat	0.04998	14	1.58	(34.1)	4
O,O'-dibenzoyl(1,4-xylylen)bispilokarpat	0.00737	94			
O,O'-succinyl(1,4-xylylen)bispilokarpat	0.00368	188			
O,O'-glutaryl(dibenzyl)bispilokarpat	0.05044	14			
O,O'-adipoyl(dibenzyl)bispilokarpat	0.02487	28			
O,O'-fumaroyl(dibenzyl)bispilokarpat	0.00415	167			
O,O'-terephthaloyl(dibenzyl)bispilokarpat	0.00322	215			

5) Závěr

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou zlepšené, pokud se týká stability sloučenin, rovněž roztoků na bázi vody a jejich schopnosti přípravy do formulací jako oční kapky. Také se ukazuje, že mají schopnost měnit skupiny, připojené na pilokarpovou kyselinu, lipofilitu, enzymatickou degradaci, propustnost rohovkou, což platí o uvedených derivátech, a také tvorba pilokarpinu v oku může být snadno regulována podle potřebného účelu. Enzymy esterázy v oku iniciují hydrolýzu bispilokarpátů na meziprodukty, které spontánně degradují na pilokarpin.

Při porovnávání sloučenin podle tohoto vynálezu se sloučeninami podle patentové přihlášky EP 0 106 541 bylo zjištěno, že sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou alespoň tak dobré, jako jsou sloučeniny, které jsou známy v dané oblasti techniky. Podstatnou výhodou sloučenin podle tohoto vynálezu je to, že bispilokarpáty podle vynálezu produkují dvě molekuly pilokarpinu na jednu molekulu bispilokarpátu, z nichž pak metabolismus štěpí méně produktů z prolékové struktury, zvláště monokarboxylové kyseliny, aldehydy atd. na jednu molekulu pilokarpinu. Minimalizováním množství produktů metabolismu je možné redukovat účinky očního léku na dráždění a píchání v oku.

Při použití sloučenin podle tohoto vynálezu je možné eliminovat ve velkém rozsahu nevýhody, které se váží k léčbě pilokarpinem (malá biologická dostupnost, systém a vedlejší účinky na oko, četnost podávání léku a tedy malá compliance pacienta). K tomu je nutno přičíst lepší propustnost rohovkou a dále, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být podávány ve významně menších dávkách a že lze snížit počet dávek za den, přičemž vedlejší účinky jsou redukovány, compliance pacienta se zlepší a léčebný postup glaukomu pacienta je více účinný.

Dále následují příklady, které ilustrují tento vynález, aniž by jakkoli omezovaly jeho rozsah a obsah.

K příkladům byla použita následující zařízení:

Stanovení teploty tání: Reichert Thermovar - apparatus
Stanovení indexu lomu: Atago Illuminator - apparatus
Stanovení hodnoty pK_a : titrací derivátu ve směsi voda-ethanol (50 % - 50 %)

Hmotnostní spektrometr: VG 70-250SE

Podmínky testování v elektronové ionizátorové bombě:

elektronová energie: 70 eV (pokud není jinak uvedeno)
ionizační proud: 500 μ A
teplota ionizační komůrky: 150 °C
Vzorky byly udržovány na teplotě 30 °C - 500 °C po dobu 2 až 5 minut
rozlišování: 10 000

Termosprejovaný hmotnostní spektrometr: VG thermospray/plasmaspray VG Trio-2
quadropoli Beckmann 112 pump

Podmínky testování v termosprejované ionizaci byly denně optimalizovány.

NMR-spektrometr: Bruker AC 250/Aspect 3000

$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 5 mm dual probe
CD₃OD 20 mg/ml
 δ ppm (tetramethyl silan=0).

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

O,O'-Dihydrogen(1,4-xylylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = H; A = 1,4-xylylen)

a) Sodná sůl kyseliny pilokarpové

Pilokarpinhydrochlorid (3,92 g; 16,00 mmol) se rozpustí v destilované vodě (4 ml) a vzniklý roztok se ochladí na teplotu 0 °C. K tomuto roztoku se ve čtyřech dávkách přidá 18 ml ledově studeného 2M-NaOH. Roztok se poté nechá stát při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny. Po zneutralizování přebytkem hydroxidu sodného s 5 ml 1M-HCl se roztok poté odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se rozpustí v 60 ml absolutního alkoholu - ethanolu - a míchá se po dobu 10 minut při teplotě 60 °C. Po ochlazení na teplotu 4 °C se nerozpuštěný chlorid sodný odstraní filtrací. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, přičemž se získá 3,93 g pilokarpatu sodného jako bílá, extrémně hygroskopická látka.

b) O,O'-Dihydrogen(1,4-xylylen)bispilokarpat

K roztoku, obsahujícímu 8,00 mmol (1987 mg) sodné soli kyseliny pilokarpové v 60 ml dimethylsulfoxidu, se po kapkách přidává v průběhu jedné hodiny 3,00 mmol α,α' -dichlor-p-xylen (524 mg) v dimethylsulfoxidu. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 48 až 72 hodin a poté se nalije do 100 ml destilované vody. Získaná směs se extrahuje dvěma dávkami chloroformu, přičemž každá dávka obsahuje 100 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty se promyjí 100 ml destilované vody, 100 ml 2%ního kyselého uhličitanu sodného a 100 ml destilované vody. Chloroformové extrakty se dále suší pomocí síranu hořečnatého a chloroform se odpaří za sníženého tlaku. Získaný bispilokarpat krystalizuje ze směsi chloroformu a etheru, čímž se získá 770 mg (1,39 mmol) sloučeniny, uvedené v titulu.

Teplota tání (t.t.) 170 až 171 °C,

$pK_a = 6,25$,

$k' = 0,8101$,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): žádný $[M^+]$ -pík, 208 (19 %), 207 (6 %), 96 (42 %), 95 (100 %).

HPLC-MS (thermospray): m/a (relativní intenzita): 555 $[M+1]$ (12 %), 417 (3 %), 384 (4 %), 347 (46 %), 267 (10 %), 250 (5 %), 209 (100 %).

NMR: δ 7,47 bs 2H, 7,39 s 4H, 6,69 bs 2H, 5,09 s 4H, 3,51 m 4H, 3,48 s 6H, 2,65 m 2H, 2,53 m 2H, 2,42 m 2H, 1,97 m 2H, 1,67 m 4H a 0,84 t 6H.

Příklad 2

O,O'-Dihydrogen(1,3-xylylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = H; A = 1,3-xylylen)

Sloučenina se připraví ze sodné soli kyseliny pilokarpové (1287 mg; 5,18 mmol) a α,α' -dibrom-m-xylen (342 mg; 1,30 mmol) způsobem, který je popsán v příkladu 1. Získaný bispilokarpat se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a etheru. Výtěžek je 380 mg (0,69 mmol).

t.t. = 116 až 117 °C,
 $pK_a = 6,30$,
 $k' = 0,8291$,

- 5 HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): žádný $[M^-]$ -pík, 209 (11 %), 208 (38 %), 96 (44 %), 95 (100 %).

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 555 $[M+1]$ (7 %), 417 (7 %), 385 (8 %), 347 (46 %), 267 (9 %), 250 (10 %), 209 (100 %).

10

NMR: δ 7,47 bs 2H, 7,44 bs 1H, 7,35 m 3H, 6,70 bs 2H, 5,09 bs 4H, 3,52 m 4H, 3,48 s 6H, 2,66 m 2H, 2,52 m 2H, 2,43 m 2H, 1,97 m 2H, 1,67 m 4H, a 0,85 t 6H.

15 **Příklad 3**

O,O'-Dihydrogen(1,2-xylylen)bispilokarpat
 (Vzorec I': Y = Y' = H; A = 1,2-xylylen)

- 20 Sloučenina se připraví ze sodné soli kyseliny pilokarpové (1166 mg; 4,70 mmol) a α,α' -dibrom-o-xyleny (310 mg; 1,18 mmol) způsobem, který je popsán v příkladu 1. Získaný bispilokarpat se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Výtěžek je 380 mg (0,69 mmol).

25 t.t. = 62 až 64 °C,
 $pK_a = 6,30$,
 $k' = 0,8291$,

- 30 HR-MS-spektrum: m/a (relativní intenzita): žádný $[M^-]$ -pík, 208 (12 %), 96 (19 %), 95 (100 %).
 HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 555 $[M+1]$ (11 %), 417 (7 %), 385 (8 %), 347 (46 %), 267 (9 %), 250 (14 %), 209 (100 %).

NMR: δ 7,47 bs 2H, 7,34 m 4H, 6,70 bs 2H, 6,24 s 4H, 3,52 m 4H, 3,48 s 6H, 2,66 m 2H, 2,53 m 2H, 2,42 m 2H, 1,97 m 2H, 1,67 m 4H a 0,85 t 6H.

35

Příklad 4

O,O'-Dihydrogen(1,7-heptylen)bispilokarpat
 (Vzorec I': Y = Y' = H; A = 1,7-heptylen)

40

Sloučenina se připraví ze sodné soli kyseliny pilokarpové (1994 mg; 8,03 mmol) a 1,7-dibromheptanu (518 mg; 2,01 mmol) způsobem, který je popsán v příkladu 1. Získaný bispilokarpat se nechá krystalizovat ze směsi chloroformu a petroletheru.

- 45 Výtěžek je 1050 mg (1,91 mmol).
 t.t. = 117 až 120 °C,
 $pK_a = 6,30$,
 $k' = 1,1266$,

- 50 HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 208 (16 %), 96 (2 %), 95 (100 %).

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 549 $[M+1]$ (4 %), 341 (16 %), 267 (7 %), 250 (5 %), 209 (100 %).

NMR: δ 7,50 bs 2H, 6,73 bs 2H, 4,05 t 4H, 3,59 s 6H. 3,53 m 4H, 2,72 m 2H, 2,50 m 2H, 2,47 m 2H, 1,99 m 2H, 1,68 m 4H, 1,64 bm 8H, 1,37 m 2H a 0,88 t 6H.

5 Příklad 5

O,O'-Dihydrogen(1,6-hexylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = H; A = 1,6-hexylen)

10 Sloučenina se připraví ze sodné soli kyseliny pilokarpové (1353 mg; 5,45 mmol) a 1,6-dibromhexanu (499 mg; 2,04 mmol) způsobem, který je popsán v příkladu 1. Bispilokarpat se získá krystalizací ze směsi chloroformu a petroletheru. Výtěžek je 717 mg (1,34 mmol).

t.t. = 115 až 118 °C.

15 $pK_a = 6,30$,
 $k' = 0,8924$,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): žádný $[M]^{+}$ -pík, 208 (16 %), 96 (24 %), 95 (100 %).

20 HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 535 $[M+1]$ (5 %), 327 (26 %), 267 (13 %), 250 (7 %), 209 (100 %).

NMR: δ 7,49 bs 2H, 6,73 bs 2H, 4,05 t 4H, 3,60 s 6H. 3,53 m 4H, 2,72 m 2H, 2,51 m 2H, 2,47 m 2H, 1,99 m 2H, 1,67 m 4H, 1,65 m 4H, 1,41 m 4H a 0,88 t 6H.

25 Příklad 6

O,O'-Dihydrogen(1,5-pentylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = H; A = 1,5-pentylen)

30 Sloučenina se připraví ze sodné soli kyseliny pilokarpové (1051 mg; 4,23 mmol) a 1,5-dibrompentanu (244 mg; 1,06 mmol) způsobem, který je popsán v příkladu 1. Bispilokarpat se získá krystalizací ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Výtěžek je 395 mg (0,75 mmol).

35 t.t. = 84 až 87 °C,
 $pK_a = 6,30$,
 $k' = 0,7532$,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 209 (8 %), 208 (9 %), 96 (27 %), 95 (100 %).

40 HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 521 $[M+1]$ (15 %), 417 (6 %), 351 (9 %), 313 (73 %), 267 (11 %), 250 (12 %), 209 (100 %).

NMR: δ 7,50 bs 2H, 6,73 bs 2H, 4,07 t 4H, 3,60 s 6H. 3,55 m 4H, 2,73 m 2H, 2,52 m 2H, 2,48 m 2H, 1,99 m 2H, 1,68 m 4H, 1,64 m 4H, 1,62 m 2H a 0,89 t 6H.

45

Příklad 7

O,O'-Dihydrogen(1,4-butylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = H; A = 1,4-butylen)

50

Sloučenina se připraví ze sodné soli kyseliny pilokarpové (1069 mg; 4,31 mmol) a 1,4-dibrombutanu (233 mg; 1,08 mmol) způsobem, který je popsán v příkladu 1. Bispilokarpat se

získá krystalizací ze směsi chloroform/ether/ethylacetát. Výtěžek je 185 mg (0,37 mmol).

t.t. = 127 až 129 °C,

pK_a = 6,35,

k' = 0,6582,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 299 (21 %), 267 (11 %), 209 (20 %), 208 (7 %), 139 (49 %), 95 (100 %).

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 507 [M+1] (18 %), 417 (6 %), 337 (6 %), 299 (66 %), 267 (11 %), 250 (11 %), 209 (100 %).

NMR: δ 7,50 bs 2H, 6,73 bs 2H, 4,08 t 4H, 3,60 s 6H, 3,54 m 4H, 2,73 m 2H, 2,52 m 2H, 2,47 m 2H, 2,00 m 2H, 1,81 m 4H, 1,68 m 4H a 0,89 t 6H.

Příklad 8

O.O'-Dihydrogen(1,3-propylen)bispilokarpat

(Vzorec I': Y = Y' = H; A = 1,3-propylen)

Sloučenina se připraví ze sodné soli kyseliny pilokarpové (1021 mg; 4,11 mmol) a 1,3-dibrompropanu (208 mg; 1,03 mmol) způsobem, který je popsán v příkladu 1. Bispilokarpat se získá krystalizací ze směsi ethylacetát/ether. Výtěžek je 330 mg (0,70 mmol).

t.t. = 71 až 73 °C,

pK_a = 6,40,

k' = 0,6139,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 303 (4 %), 209 (46 %), 208 (15 %), 96 (27 %), 95 (100 %).

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 493 [M+1] (25 %), 417 (7 %), 323 (9 %), 285 (73 %), 267 (9 %), 250 (10 %), 209 (100 %).

NMR: δ 7,50 bs 2H, 6,72 bs 2H, 4,19 t 4H, 3,60 s 6H, 3,54 m 4H, 2,72 m 2H, 2,53 m 2H, 2,49 m 2H, 1,99 m 2H, 2,08 qv 2H, 1,68 m 4H a 0,89 t 6H.

Příklad 9

O.O'-Diacetyl(1,4-xylylen)bispilokarpat

(Vzorec I': Y = Y' = acetyl; A = 1,4-xylylen; fumarát)

Do směsi, která obsahuje 679 mg (1,22 mmol) O.O'-Dihydrogen(1,4-xylylen)bispilokarpatu (viz příklad 1) a 2026 mg uhličitanu draselného (14,66 mmol) v toluenu (150 ml), 767 mg (9,77 mmol) acetylchloridu se přikapává v průběhu třiceti až čtyřiceti minut. Tato směs se míchá po dobu 40 až 72 hodin. K této reakční směsi se přidá 2%ní roztok kyselého uhličitanu sodného (150 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Vzniklé vrstvy se oddělí a toluenová fáze se dvakrát promyje vodou (2 x 150 ml), suší se pomocí síranu vápenatého po dobu 30 minut a poté se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá O.O'-diacetyl(1,4-xylylen)bispilokarpat (volná báze) ve formě oleje (780 mg, 1,22 mmol). Tento olej se rozpustí v toluenu (20 ml) a přidá se roztok kyseliny fumarové (425 mg, 3,66 mmol) v 2-propanolu (10

ml). Vzniklá sůl se vysráží pomocí petroletheru. Získaná směs se podrobí stání po celou noc a takto získaný O,O'-diacetyl(1,4-xylylen)bispilokarpan fumarát se pak izoluje filtrací, přičemž se získá 750 mg (0,76 mmol) fumarátové soli.

5 $n_d^{20} = 1,5230$ (volná báze),
t.t. = 58 až 60 °C,
 $pK_a = 6,03$,
 $k' = 1,3987$,

10 HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 638 $[M^+]$ (5 %), 565 (3 %), 458 (22 %), 443 (19 %), 387 (24 %), 208 (21 %), 207 (45 %), 96 (20 %), 95 (100 %).

HR - MS = molekulová hmotnost: = 638,32739 (měřeno)
638,33156 (vypočteno)

15 HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 677 (35 %), 661 (21 %), 639 $[M+1]$ (100 %), 469 (13 %), 431 (50 %), 389 (37 %), 209 (55 %).

20 NMR: δ 8,46 bs 2H, 7,41 s 4H, 7,19 bs 2H, 6,71 (fum.), 5,15 m 4H, 4,06 m 4H, 3,71 s 6H, 2,71 m 4H, 2,56 m 2H, 2,36 m 2H, 2,00 s 6H, 1,69 m 4H a 0,86 t 6H.

Příklad 10

25 O,O'-Dipropionyl(1,4-xylylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = propionyl; A = 1,4-xylylen; fumarát)

30 Uvedená sloučenina se připraví z O,O'-dihydrogen (1,4-xylylen)bispilokarpatu (473 mg; 0,85 mmol) (viz příklad 1) a propionylchloridu (631 mg; 6,82 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 9. Sloučenina se podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 730 mg (0,72 mmol).

35 $n_d^{20} = 1,5205$ (volná báze),
t.t. = 86 až 89 °C,
 $pK_a = 5,80$,
 $k' = 2,3038$,

40 HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 666 $[M^+]$ (5 %), 472 (53 %), 457 (45 %), 401 (58 %), 209 (14 %), 208 (13 %), 207 (34 %), 96 (43 %), 95 (100 %).

HR - MS = molekulová hmotnost: = 666,35667 (měřeno)
666,36296 (vypočteno)

45 HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 705 (46 %), 689 (22 %), 667 $[M+1]$ (100 %), 459 (18 %), 404 (11 %), 351 (41 %), 209 (88 %).

NMR: δ 8,39 bs 2H, 7,41 s 4H, 7,15 bs 2H, 6,72 (fum.), 5,15 m 4H, 4,07 m 4H, 3,69 s 6H, 2,71 m 4H, 2,55 m 2H, 2,36 m 2H, 2,30 q 4H, 1,69 m 4H, 1,08 t 6H a 0,86 t 6H.

Příklad 11

O,O'-Dibutyryl(1,4-xylylen)bispilokarpat

(Vzorec I': Y = Y' = butyryl; A = 1,4-xylylen; fumarát)

Uvedená sloučenina se připraví z O,O'-dihydrogen(1,4-xylylen)bispilokarpatu (431 mg: 0,78 mmol) (viz příklad 1) a butyrylchloridu (663 mg: 6,22 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 9. Sloučenina se podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 800 mg (0,77 mmol).

 $n_d^{20} = 1,5070$ (volná báze),

t.t. = 90 až 92 °C,

pK_a = 6,00,

k' = 4,0127,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 694 [M⁺] (3 %), 486 (26 %), 471 (14 %), 415 (17 %), 209 (15 %), 208 (20 %), 207 (37 %), 96 (26 %), 95 (100 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 694,39378 (měřeno)

694,39415 (vypočteno),

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 732 (77 %), 717 (36 %), 695 [M+1], (100 %), 525 (9 %), 487 (13 %), 455 (7 %), 417 (14 %), 297 (7 %), 209 (28 %).

NMR: δ 8,51 bs 2H, 7,41 s 4H, 7,21 bs 2H, 6,71 (fúm.), 5,15 m 4H, 4,07 m 4H, 3,72 s 6H, 2,72 m 4H, 2,55 m 2H, 2,36 m 2H, 2,27 t 4H, 1,69 m 4H, 1,59 m 4H, 0,91 t 6H, 0,86 t 6H.

Příklad 12

O,O'-Divaleryl(1,4-xylylen)bispilokarpat

(Vzorec I': Y = Y' = valeryl; A = 1,4-xylylen; fumarát)

Uvedená sloučenina se připraví z O,O'-dihydrogen(1,4-xylylen)bispilokarpatu (395 mg: 0,71 mmol) (viz příklad 1) a valerylchloridu (685 mg: 5,68 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 9. Sloučenina se podrobí rekrystalizaci ze směsi 1-propanol/toluen/petrolether.

Výtěžek je 567 mg (0,53 mmol).

 $n_d^{20} = 1,5080$ (volná báze),

t.t. = 84 až 86 °C,

pK_a = 6,00,

k' = 7,3861,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 722 [M⁺] (9 %), 500 (60 %), 485 (31 %), 429 (41 %), 209 (14 %), 208 (17 %), 207 (34 %), 96 (46 %), 95 (100 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 722,42308 (měřeno)

722,42546 (vypočteno),

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 761 (86 %), 745 (33 %), 723 [M+1] (100 %), 431 (16 %), 362 (9 %), 209 (35 %).

NMR: δ (8,35 bs 2H, 7,41 s 4H, 7,13 bs 2H, 6,72 (fum.), 5,15 m 4H, 4,07 m 4H, 3,69 s 6H, 2,70 m 4H, 2,55 m 2H, 2,36 m 2H, 2,20 t 4H, 1,69 m 4H, 1,55 m 4H, 1,33 m 4H, 0,91 t 5H a 0,86 t 6H).

5

Příklad 13

O,O'-Dicyklopropylkarbonyl(1,4-xylylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = cyklopropylkarbonyl, A = 1,4-xylylen; fumarát).

10

Uvedená sloučenina se připraví z O,O'-dihydrogen(1,4-xylylen)bispilokarpatu (547 mg; 0,99 mmol) (viz příklad 1) a cyklopropylkarbonylchloridu (788 mg; 7,92 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 9. Sloučenina se podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 843 mg (0,81 mmol).

15

$n_d^{20} = 1,5290$ (volná báze),
t.t. = 73 až 75 °C,
 $pK_a = 6,00$,
 $k' = 2,4684$,

20

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 690 [M^-] (5 %), 484 (36 %), 469 (19 %), 413 (30 %), 209 (7 %), 208 (16 %), 207 (46 %), 96 (30 %), 95 (100 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 690,36014 (měřeno)
690,36286 (vypočteno),

25

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 728 (89 %), 713 (42 %), 691 [$M+1$] (100 %), 623 (12 %), 521 (23 %), 480 (30 %), 453 (32 %), 415 (46 %), 209 (73 %).

30

NMR: δ (8,55 bs 2H, 7,41 s 4H, 7,24 m 2H, 6,71 (fum.), 5,16 m 4H, 4,08 m 4H, 3,73 s 6H, 2,74 m 4H, 2,57 m 2H, 2,38 m 2H, 1,70 m 4H, 1,69 m 2H, 0,87 t 6H a 0,86 m 8H).

Příklad 14

35

O,O'-Dibenzoyl(1,4-xylylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = benzoyl, A = 1,4-xylylen; fumarát).

40

Uvedená sloučenina se připraví z O,O'-dihydrogen(1,4-xylylen)bispilokarpatu (486 mg; 0,88 mmol) (viz příklad 1) a benzoylchloridu (990 mg; 7,04 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 9. Sloučenina se podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 464 mg (0,42 mmol).

45

$n_d^{20} = 1,5605$ (volná báze),
t.t. = 72 až 75 °C,
 $pK_a = 5,80$,
 $k' = 5,9304$,

50

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 762 [M^-] (1 %), 243 (10 %), 208 (15 %), 205 (38 %), 96 (26 %), 95 (100 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 762,36774 (měřeno)
762,36286 (vypočteno).

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 785 (28 %), 763 $[M+1]$ (100 %), 593 (16 %), 555 (21 %), 489 (7 %), 451 (8 %), 209 (42 %).

5 NMR: δ (8,41 bs 2H, 7,93 m 4H, 7,60 m 2H, 7,46 m 4H, 7,32 s 4H, 7,20 bs 2H, 6,71 (fum.), 5,07 m 4H, 4,32 m 4H, 3,71 s 6H, 2,32 m 4H, 2,65 m 2H, 2,53 m 2H, 1,75 m 4H a 0,89 t 6H.

Příklad 15

10 O,O'-Adipoyl(dibenzyl)bispilokarpat
(Vzorec I': R = R' = benzyl, B = 1,4-butylen; fumarát)

Do roztoku, obsahujícího 7,78 mmol (1932 mg) sodné soli kyseliny pilokarpové, jejíž příprava je popsána v příkladu 1, se přidává v průběhu jedné hodiny 7,78 mmol benzylchloridu (985 mg) v 60 ml dimethylsulfoxidu. Vzniklý roztok se pak míchá za teploty místnosti po dobu 48 až 72 hodin a pak se nalije do 100 ml destilované vody. Směs se extrahuje dvěma dávkami 100 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí 150 ml destilované vody, 150 ml 2%ního roztoku kyselého uhličitanu sodného a 150 ml destilované vody. Ethylacetátové extrakty se suší za pomoci síranu vápenatého a ethylacetátu za sníženého tlaku, přičemž se získá benzylester kyseliny pilokarpové. Ester se podrobí krystalizaci ze směsi chloroformu a petroletheru; takto se získá 1125 mg (5,56 mmol) uvedeného esteru.

t.t. = 101 až 104 °C,
pK_a = 6,50,
25 k' = 0,7658,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 208 (15 %), 96 (45 %), 95 (100 %).

HR-MS = molekulová hmotnost = žádný M^+ -pík,

30 HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 317 $[M+1]$ (51 %), 209 (100 %).

NMR: δ 7,47 bs 1H, 7,33 m 5H, 6,69 bs 1H, 5,10 s 2H, 3,52 m 2H, 3,47 s 3H, 2,70 m 1H, 2,52 m 1H, 2,45 m 1H, 1,98 m 1H, 1,70 m 2H, 0,86 t 3H.

Do směsi, obsahující 406 mg (1,28 mmol) benzylesteru kyseliny pilokarpové a 553 mg (3,00 mmol) uhličitanu draselného v toluenu (40 ml) se po kapkách přidává po dobu 24 hodin ADIPOYLCHLORID (108 mg; 0,59 mmol). Roztok se pak míchá při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. K této reakční směsi se přidá 2%ní roztok hydrogenuhličitanu sodného (40 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodiny. Vzniklé vrstvy se oddělí a toluenová fáze se dvakrát promyje destilovanou vodou (2 x 50 ml), suší se za pomoci síranu vápenatého (30 minut) a odpaří se za sníženého tlaku, přičemž se získá O,O'-adipoyl(dibenzyl)bispilokarpat (volná báze) jako olej (324 mg; 0,44 mmol). Tento olej se rozpustí v toluenu (15 ml) a přidá se roztok kyseliny fumarové (153 mg; 1,32 mmol) v 2-propanolu (5 ml). Sůl se vysráží petroletherem. Vzniklá směs se podrobí stání po celou noc; takto se získá O,O'-adipoyl(dibenzyl)bispilokarpan fumarát (327 mg; 0,30 mmol).

45 n_D^{20} = 1,5340 (volná báze),
t.t. = 98 až 100 °C,
pK_a = 6,00,
k' = 4,4810,

50 HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 742 $[M^+]$ (5 %), 741 (8 %), 629 (39 %), 625 (52 %), 536 (75 %), 535 (100 %), 459 (69 %), 445 (43 %), 357 (33 %), 299 (45 %), 209 (55 %), 207 (64 %), 95 (69 %), 91 (56 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 742,390380 (naměřeno)
742,394150 (vypočteno),

HPLC-MS (thermospray): m/s (relativní intenzita): 780 (75 %), 765 (28 %), 743 $|M+1|$ (100 %),
480 (8), 445 (10 %), 317 (23 %), 209 (26 %).

NMR: δ 3,26 bs 2H, 7,35 m 10H, 7,14 bs 2H, 6,72 (fum.), 5,14 m 4H, 4,07 m 4H, 3,65 s 6H,
2,68 m 4H, 2,54 m 2H, 2,34 m 2H, 2,30 t 4H, 1,69 m 4H, 1,59 t 4H, a 0,37 t 6H.

10

Příklad 16

O,O'-Glutaryl(dibenzyl)bispilokarpat
(Vzorec I': R = R' = benzyl, B = 1,3-propylen; fumarát)

15

Uvedená sloučenina se připraví z benzylesteru kyseliny pilokarpové (633 mg; 2,00 mmol)
a glutarylchloridu (135 mg; 0,30 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 15. Sloučenina se
podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 477 mg (0,44 mmol).

20

$n_d^{20} = 1,5330$ (volná báze),
t.t. = 55 až 58 °C,
 $pK_a = 6,00$,
 $k' = 3,7658$,

25

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 728 $|M^+|$ (0,15 %), 419 (8 %), 343 (16 %), 209
(12 %), 208 (14 %), 207 (45 %), 96 (31 %), 95 (76 %), 91 (100 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 728,3734740 (měřeno)
728,3785152 (vypočteno),

30

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 729 $|M+1|$ (36 %), 431 (45 %), 317 (35 %),
209 (100 %).

35

NMR: δ 8,47 bs 2H, 7,35 m 10H, 7,20 bs 2H, 6,71 (fum.), 5,14 m 4H, 4,07 m 4H, 3,67 s 6H,
2,68 m 4H, 2,54 m 2H, 2,34 t 4H, 2,32 m 2H, 1,34 m 2H, 1,69 m 4H a 0,87 t 6H.

Příklad 17

40

O,O'-Sukcinyldibenzylbispilokarpat
(Vzorec I'': R = R' = benzyl, B = ethylen; fumarát)

45

Uvedená sloučenina se připraví z benzylesteru kyseliny pilokarpové (633 mg; 2,00 mmol)
a sukcinyldichloridu (124 mg; 0,80 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 15. Sloučenina se
podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 402 mg (0,38 mmol).

50

$n_d^{20} = 1,5360$ (volná báze),
t.t. = 65 až 67 °C,
 $pK_a = 6,00$,
 $k' = 3,4557$,

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 714 $|M^+|$ (1 %), 537 (10 %), 415 (9 %), 329 (11 %),
208 (10 %), 207 (31 %), 96 (23 %), 95 (94 %), 91 (100 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 714,3668980 (měřeno)
714,3628652 (vypočteno),

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 751 (10 %), 715 $|M+1|$ (47 %), 417 (32 %),
317 (57 %), 209 (100 %).

NMR: δ 8,44 bs 2H, 7,35 m 10H, 7,17 bs 2H, 6,71 (fum.), 5,14 m 4H, 4,09 m 4H, 3,65 s 6H,
2,68 m 4H, 2,58 s 4H, 2,53 m 2H, 2,32 m 2H, 1,69 m 4H a 0,86 t 6H.

10

Příklad 18

O,O'-Fumaroyl(dibenzyl)bispilokarpat
(Vzorec I'': R = R' = benzyl, B = ethylen; fumarát)

15

Uvedená sloučenina se připraví z benzylesteru kyseliny pilokarpové (633 mg; 2,00 mmol)
a fumaroylchloridu (122 mg; 0,80 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 15. Sloučenina se
podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 112 mg (0,11 mmol).

20

$n_d^{20} = 1,5415$ (volná báze),
t.t. = 64 až 66 °C,
 $pK_a = 6,05$,
 $k' = 4,2785$,

25

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 712 $|M^+|$ (0,4 %), 411 (41 %), 407 (34 %), 318
(56 %), 317 (96 %), 299 (39 %), 209 (67 %), 207 (40 %), 96 (47 %), 95 (100 %), 91 (62 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 712,3462220 (měřeno)
712,3472151 (vypočteno),

30

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 750 (40 %), 733 (20 %), 713 $|M+1|$ (100 %),
450 (15 %), 413 (32 %), 317 (96 %), 209 (42 %).

35

Příklad 19

O,O'-Tereftaloyl(dibenzyl)bispilokarpat
(Vzorec I'': R = R' = benzyl, B = p-fenylen; fumarát)

40

Uvedená sloučenina se připraví z benzylesteru kyseliny pilokarpové (633 mg; 2,00 mmol)
a tereftaloylchloridu (162 mg; 0,80 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 15. Sloučenina
se podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 370 mg (0,33 mmol).

45

$n_d^{20} = 1,5510$ (volná báze),
t.t. = 130 až 133 °C,
 $kP_a = 6,00$,
 $k' = 7,3354$,

50

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 762 $|M^+|$ (1 %), 208 (13 %), 207 (46 %), 96 (36 %),
95 (100 %), 91 (70 %).

HR - MS = molekulová hmotnost = 762,3563840 (měřeno)
762,3628652 (vypočteno),

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 763 $[M^+]$ (82 %), 465 (52 %), 317 (97 %), 267 (23 %), 209 (100 %).

5 NMR: δ 8,46 bs 2H, 8,05 s 4H, 7,32 m 10H, 7,24 bs 2H, 6,72 (fum.), 5,10 m 4H, 4,37 m 4H, 3,70 s 6H, 2,83 m 4H, 2,66 m 2H, 2,54 m 2H, 1,75 m 4H, a 0,91 t 6H.

Příklad 20

10 O,O'-Dicyklopropylkarbonyl(1,6-hexylen)bispilokarpat
(Vzorec I': Y = Y' = cyklopropylkarbonyl, A = 1,6-hexylen; fumarát)

15 Uvedená sloučenina se připraví z O,O'-dihydrogen(1,6-hexylen)bispilokarpatu (600 mg; 1,12 mmol) (viz příklad 5) a cyklopropylkarbonylchloridu (766 mg; 7,33 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 9. Sloučenina se připraví krystalizací ze směsi 2-propanol/toluen/-petrolether. Výtěžek je 620 mg (0,61 mmol).

20 $n_d^{20} = 1,5020$ (volná báze),
t.t. = 60 až 63 °C (fumarátová sůl),
pK_a = 6,00 (volná báze),

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 670 $[M^+]$ (2 %), 464 (13 %), 449 (10 %), 337 (10 %), 209 (10 %), 207 (21 %), 96 (53 %), 95 (100 %).

25 HR-MS = molekulová hmotnost =
HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 671 $[M+1]$ (100 %).

NMR: δ 8,53 bs 2H, 7,24 bs 2H, 6,72 (fum.), 4,12 bm 8H, 3,81 s 6H, 2,77 m 4H, 2,52 m 2H, 2,38 m 2H, 1,70 m 8H, 1,61 m 2H, 1,45 m 4H, 0,91 m 6H, 0,90 m 8H.

30 Enzymová hydrolyza 80%ní plazmě (pH 7,40 a 37 °C): $t_{1/2} = 15$ min

Chemická hydrolyza (50 °C): pH 7,40: $t_{1/2} = 664$ t
pH 6,00: $t_{1/2} = 3405$ t
35 pH 4,20: $t_{1/2} = 3221$ t

Log(P) = 0,880 (pH 5,0).

Příklad 21

40 O,O'-Dicyklopropylkarbonyl(1,5-pentylen)bispilokarpat
(Vzorec I' = Y = Y' = cyklopropylkarbonyl, A = 1,5-pentylen; fumarát)

45 Uvedená sloučenina se připraví z O,O'-dihydrogen(1,5-pentylen)bispilokarpatu (424 mg; 0,82 mmol) (viz příklad 6) a cyklopropylkarbonylchloridu (682 mg; 6,52 mmol) podle způsobu, popsaného v příkladu 9. Sloučenina se pak podrobí krystalizaci ze směsi 2-propanol/toluen/petrolether. Výtěžek je 230 mg (0,23 mmol).

50 $n_d^{20} =$
t.t. = 56 až 59 °C,
pK_a =

HR-MS-spektrum: m/e (relativní intenzita): 656 $[M^+]$ (3 %), 450 (39 %), 435 (23 %), 379 (13 %), 363 (13 %), 209 (15 %), 207 (29 %), 96 (50 %), 95 (100 %).

HPLC-MS (thermospray): m/e (relativní intenzita): 657 $[M+1]$ (92 %).

NMR: δ 8,34 bs 2H, 7,15 bs 2H, 6,71 (fum.), 4,12 bm 8H, 3,77 s 6H, 2,77 m 4H, 2,51 m 2H, 2,38 m 2H, 1,71 m 8H, 1,61 m 2H, 1,48 m 4H, 0,91 m 6H, 0,88 m 8H.

Enzymová hydrolýza v 80%ní plazmě (pH 7,40 a 37 °C): $t_{1/2}$ = 13 min

Chemická hydrolýza (50 °C):
 pH 7,40: $t_{1/2}$ = 553 t
 pH 6,00: $t_{1/2}$ = 2368 t
 pH 4,20: $t_{1/2}$ = 4624 t

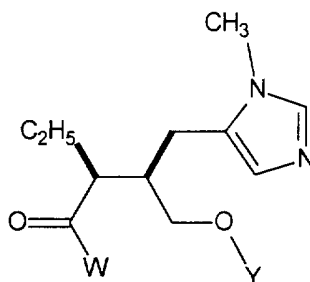
Log(P) = 0,401 (pH 5,0).

Průmyslová využitelnost

Prostředky podle tohoto vynálezu náležejí mezi farmaceutické prostředky pro použití jako proléky při léčbě některých očních onemocnění, zejména pak při léčbě glaukomu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Esterové deriváty kyseliny bispilokarpové obecného vzorce I

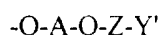


(I),

kde

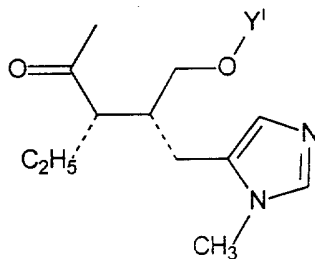


A) Y je vodík nebo skupina -C-R, kde R je vodík, C_1 - C_{18} alkyl, C_2 - C_{18} alkenyl, C_2 - C_{18} alkinyl, nesubstituovaný C_3 - C_7 cykloalkyl nebo C_3 -C-cykloalkyl, substituovaný C_1 - C_6 alkylem, nesubstituovaný C_3 - C_7 cykloalkenyl nebo C_3 -C-cykloalkenyl, substituovaný C_1 - C_6 alkylem, nesubstituovaný C_6 - C_{12} aryl nebo C_6 - C_{12} aryl, substituovaný C_1 - C_6 alkylem, C_1 - C_6 alkyloxy, nitro nebo halogenovou skupinou, nebo nesubstituovaný C_6 - C_{12} aryl- C_1 - C_6 alkyl nebo C_6 - C_{12} aryl- C_1 - C_6 alkyl, substituovaný přímým nebo rozvětveným C_1 - C_6 alkylem nebo konjugovaným nebo nekonjugovaným C_2 - C_6 alkenylem nebo -alkynylem, a W je skupina



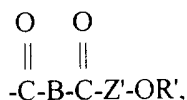
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array}$$
 kde Y' znamená vodík nebo skupinu -C-R', kde R' má význam jako výše uvedený R, přičemž R' může být stejný nebo odlišný od R, A je C₁-C₁₈alkylen, C₂-C₁₈alkenylem nebo C₂-C₁₈alkinylen, který může být substituovaný hydroxy nebo -OR" nebo -OCOR" skupinou, kde R" je C₁-C₄alkyl, C₆-C₁₂aryl nebo C₆-C₁₂aryl-C₁-C₄alkylová skupina, nebo nesubstituovaným C₃-C-cykloalkylem nebo C₃-C₇cykloalkylem, substituovaným C₁-C₆alkylem, nesubstituovaným C₃-C₇cykloalkenylem nebo C₃-C₇cykloalkenylem, substituovaným C₁-C₆alkylem, nesubstituovaným C₆-C₂₄arylem nebo C₆-C₂₄arylem, substituovaným přímým nebo rozvětveným C₁-C₆alkylem nebo konjugovaným nebo nekonjugovaným C₂-C₆alkenylem nebo -alkinylem, nesubstituovaným C₆-C₁₂aryl-C₁-C₆alkylem, nebo C₆-C₁₂aryl-C₁-C₆alkylem substituovaným přímým nebo rozvětveným C₁-C₆alkylem nebo konjugovaným nebo nekonjugovaným C₂-C₆alkenylem nebo -alkinylem, nebo A je nesubstituovaný C₃-C₇cykloalkylen nebo C₃-C₇cykloalkylen, substituovaný C₁-C₆alkylem, nebo nesubstituovaný C₃-C₇cykloalkenylem nebo C₃-C₇cykloalkenylem, substituovaný C₁-C₆alkylem nebo C₆-C₂₄arylen, nebo A je výše uvedený alkylen, alkenylem, nebo alkinylen, který obsahuje jako člen řetězce výše definovaný cykloalkylen, cykloalkenylem nebo arylenovou skupinu, a

-Z-Y' znamená

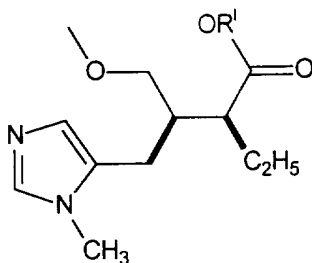


nebo

B) W je -OR, kde R má výše uvedený význam a Y' je

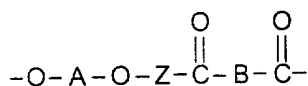


kde R' má výše uvedený význam a B má význam výše uvedený pro A a -Z'-OR' je



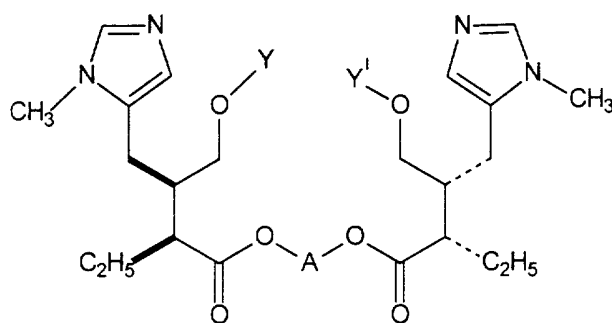
nebo

C) W a Y znamená dohromady (-W-Y-)



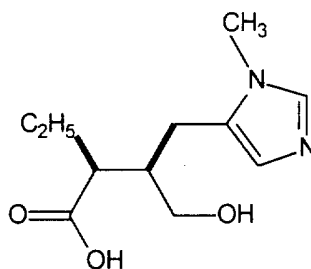
kde A a B mají výše uvedený význam a Z má stejný význam jako ve skupině -Z-Y' uvedené výše, jakož i adiční soli uvedených sloučenin s kyselinami.

2. Esterový derivát kyseliny bispilokarpové podle nároku 1, kterým je (xylylen) bispilokarpat, zvláště pak (1,4-xylylen) bispilokarpat.
3. Esterový derivát kyseliny bispilokarpové podle nároku 1, kterým je O,O'-dipropionyl, O,O'-dibutyryl nebo O,O'-dicyklopropylkarbonyl(1,4-xylylen)-bispilokarpat.
4. Esterový derivát kyseliny bispilokarpové podle nároku 1, kterým je (dibenzyl) bispilokarpat, zvláště O,O'-glutaryl (dibenzyl) bispilokarpat.
5. Způsob přípravy esterových derivátů kyseliny bispilokarpové obecného vzorce I, podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se
- a) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I',

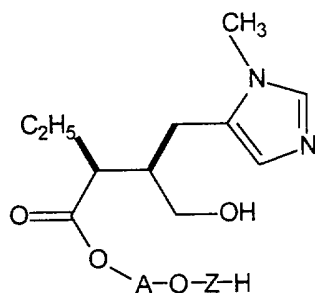


(I').

kde A má význam uvedený v nároku 1, nechá kyselina pilokarpová vzorce



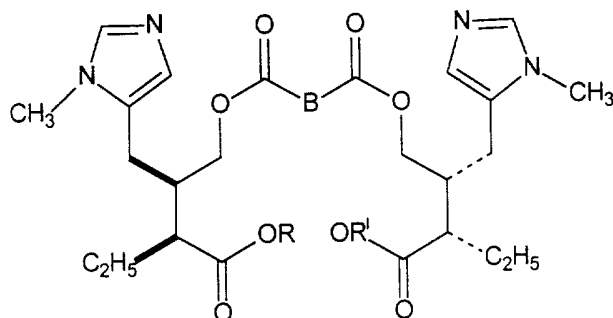
- nebo její sůl reagovat se sloučeninou obecného vzorce X-A-X', kde X a X' jsou nezávislé a znamenají hydroxy nebo odstupující skupinu, jako je halogen, acyloxy nebo alkyl- nebo aryl-sulfonyloxy, za vzniku sloučeniny obecného vzorce II,



(II).

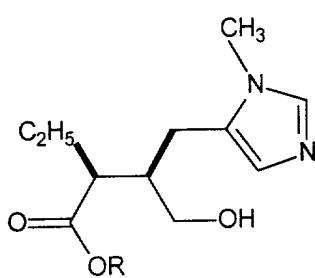
5 kde A a Z mají výše uvedený význam v nároku 1, která pokud je to žádoucí, se konvertuje na sloučeninu obecného vzorce I', kde Y je odlišné od vodíku, reakcí s kyselinou obecného vzorce RCO_2H a pokud je R odlišné od R', potom s kyselinou obecného vzorce $\text{R}'\text{CO}_2\text{H}$, nebo s funkčním derivátem těchto kyselin a popřípadě sloučenina obecného vzorce I se konvertuje na svou adiční sůl s kyselinou, nebo

10 b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I'',



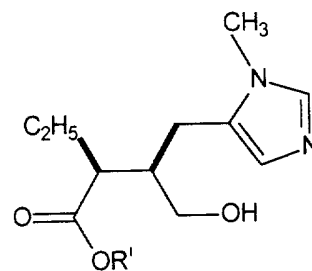
(I').

15 sloučenina obecného vzorce III nebo III', popřípadě



(III)

a/nebo

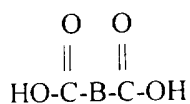


(III')

20

kde R a R' mají výše uvedený význam, nechá reagovat s dikarboxylovou kyselinou obecného vzorce IV,

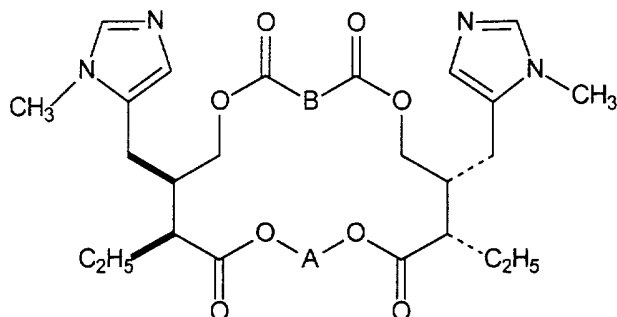
25



(IV).

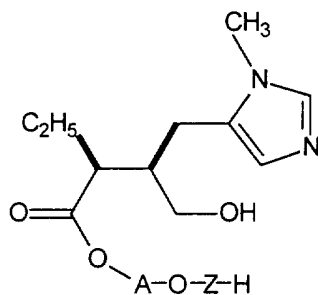
kde B má výše uvedený význam, nebo s bifunkčním derivátem této kyseliny a popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I" se konvertuje na svou adiční sůl s kyselinou, nebo

c) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I"',



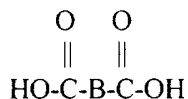
(I''),

sloučenina obecného vzorce II,



(II),

kde A a Z mají výše uvedený význam, se nechá reagovat s dikarboxylovou kyselinou obecného vzorce IV.



(IV),

kde B má výše uvedený význam, nebo s jejím kyselým bifunkčním derivátem a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I''' konvertuje na svou adiční sůl s kyselinou.

6. Farmaceutický prostředek pro léčení glaukomu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako aktivní složku obsahuje esterový derivát kyseliny bispilokarpové obecného vzorce I podle nároku 1.

Konec dokumentu