PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998 - 1810

(22) Přihlášeno: 16.12.1996

(30) Právo přednosti:
15.12.1995 DE 1995/19547023
22.10.1996 DE 1996/19643416

(40) Zveřejněno: 14.10.1998
(Věstník č. 10/1998)

(47) Uděleno: 02.04.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 18.06.2003
(Věstník č. 6/2003)

(86) PCT číslo: PCT/EP96/05647

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 97/022613

(11) Číslo dokumentu:

291 823

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 F 9/40
A 61 K 31/662
A 61 P 31/12
A 61 P 35/00
A 61 P 29/00

(73) Majitel patentu:
HEIDELBERG PHARMA HOLDING GMBH,
Heidelberg, DE;

(72) Původce vynálezu:
Zilch Harald, Mannheim, DE;
Herrmann Dieter, Heidelberg, DE;
Opitz Hans-Georg, Weinheim, DE;
Zimmermann Gerd, Mannheim, DE;

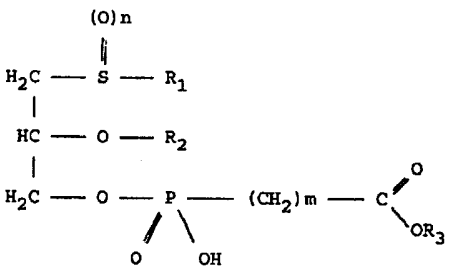
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Kovalentní lipidické konjugáty fosfonokarbonových kyselin, jejich výroba a jejich použití jako antivirového léčiva

(57) Anotace:

Fosfolipidické deriváty fosfonokarbonových kyselin obecného vzorce I, léčiva je obsahující a použití těchto derivátů pro výrobu léčiva pro léčení onemocnění imunitního systému, nádorových, zánětlivých, virových a retrovirových onemocnění.

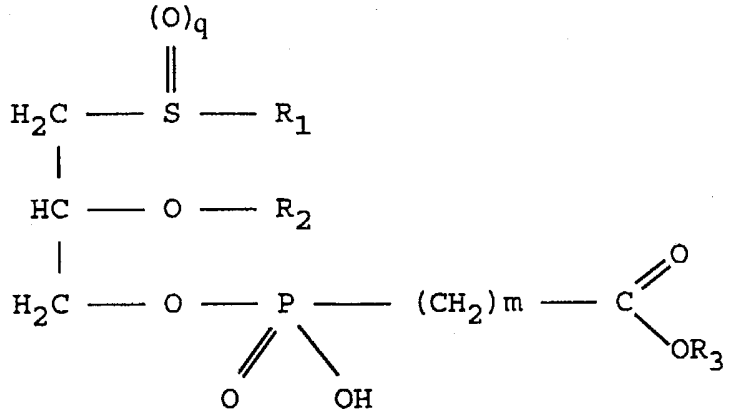


(I);

CZ 291823 B6

Kovalentní lipidické konjugáty fosfonokarbonových kyselin, jejich výroba a jejich použití jako antivirového léčiva

Předmětem předloženého vynálezu jsou nové lipidické deriváty fosfonokarbonových kyselin a jejich esterů obecného vzorce I,



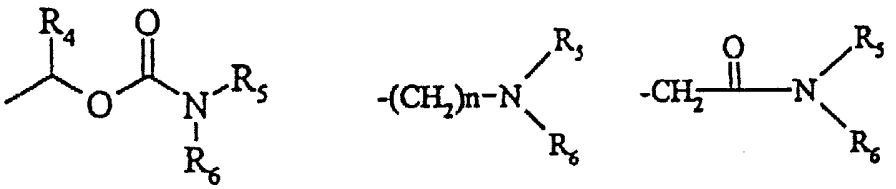
(I),

ve kterém

R_1 představuje přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s 9 až 13 atomy uhlíku,

R_2 znamená přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s 8 až 12 atomy uhlíku,

R_3 znamená přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, t–butyl, pentyl, hexyl, neopentyl, hexyl nebo fenyl, cholin, etanolamin, karnitin, cykloalkyl C_5–C_7, benzyl, nebo některá ze skupin



kde

R_4 může být alkyl, benzyl nebo fenyl, R_5 a R_6 je alkyl a n je 1, 2 nebo 3,

q je 0, 1 nebo 2, a

m je 0, popř. 1 až 3,

jejich tautomery a jejich fyziologicky snášenlivé soli anorganických a organických zásad, jakož i způsob jejich výroby a léčiva obsahující tyto sloučeniny.

Protože sloučeniny obecného vzorce I obsahují asymetrické atomy uhlíku, jsou předmětem předloženého vynálezu také veškeré opticky aktivní formy a racemické směsi těchto sloučenin.

Sloučeninami vzorce I se v následujícím rozumí také soli, tautomery, estery, opticky aktivní formy a racemické směsi.

Terapie zhoubných novotvarů (karcinomů, sarkomů, hematologických novotvarů), zánětlivých onemocnění nebo onemocnění imunitního systému, jakož i onemocnění vyvolaných viry nebo retroviry, jako například AIDS, ARC (AIDS related complex), cytomegalických nebo herpetických infekcí nebo hepatitidy, je vedle nedostatečné účinnosti použitých terapeutických účinných látek často spojena také s jejich extrémními vedlejšími účinky. Tento efekt je vysvětlitelný příliš malou selektivitou in vivo, popř. omezenou terapeutickou šíří použitých farmakologicky aktivních látek. Příznivé farmakologické vlastnosti in vitro farmakologicky aktivních látek nejsou vždy přenositelné na poměry in vivo.

Dlouho již se proto dělají pokusy připravit pomocí modifikací chemické struktury farmakologicky aktivních látek nové látky, mající zlepšené vlastnosti, pokud jde o terapeutickou šíři. Dále se často vyvíjí nové farmaceutické lékové formy s cílem dopravit aktivní látky cíleně na místo jejich působení, na kterém mají rozvinout svůj terapeutický účinek. Přitom je třeba zamezit nežádoucí interakci se zdravými buňkami. Jedna možnost zlepšení terapeutické šíře spočívá v tom, že se nepatrnou modifikací farmakologicky aktivní látky, například vytvořením kyselých nebo zásaditých solí nebo vytvořením farmakologicky zastupitelných esterů (například esterů mastných kyselin, Pharm. Sci. 79, 531 (1990)), mění fyzikální vlastnosti základní aktivní látky tak, že se zlepšuje rozpustnost nebo snášenlivost aktivní látky. Tyto nepatrně chemicky modifikované sloučeniny se označují také jako „prodrugs", či proléčiva, neboť při styku s tělesnými tekutinami nebo v játrech (první pas metabolizmu) se téměř bezprostředně přeměňují v terapeuticky aktivní činidlo. Vynález také zahrnuje tyto „prodrugs", či proléčiva sloučenin obecného vzorce I.

Pro zlepšení katabolické stability byly nukleosidy, jako např. ara–C a ara–A, chemicky navázány na fosfolipidy. Příslušné deriváty vykazovaly menší toxicitu a vyšší stabilitu in vivo ve srovnání s nemodifikovanými nukleosidy. Absorpce a penetrace do buněk tím nebyly téměř ovlivněny (J. Med. Chem. 32, 367 (1989), Cancer Res. 37, 1640 (1977) a 41, 2707 (1981)). Další fosfolipidické deriváty nukleosidů jsou známy například z následující literatury.

V J. Biol. Chem. 265, 611 (1990) je popsána výroba a použití liponukleotidů jako antivirových léčiv. Zkoušeny a syntetizovány však byly jen dimyristoylfosfatidylový a dipalmitoylfosfatidylový zbytek, spojené svou strukturou mastné kyseliny se známými nukleosidy, jako AZT a ddC.

V J. Med. Chem. 33, 1380 (1990) jsou popsány nukleosidové konjugáty thioeterlipidenu s cytidinfosfátem, které vykazují protinádorový účinek a mohly by najít využití v onkologii.

V Chem. Pharm. Bull. 36, 209 (1988) jsou popsány 5'–(3–SN–fosfatidyl)nukleosidy s protileukemickou aktivitou, jakož i jejich enzymatická syntéza z příslušných nukleosidů a fosfocholinu, v současnosti fosfolipázy D s účinkem transferázy.

Enzymatická syntéza liponukleotidů je popsána mj. rovněž v Tetrahedron Lett. 28, 199 (1987) a Chem. Pharm. Bull. 36, 5020 (1988).

Ve WO 94/13 324 jsou popsán orálně použitelné účinné látky s 1–*O*–alkyl–, 1–*O*–acyl–, 1–*S*–acyl–a 1–*S*–alkyl–sn–glycero–3–fosfáty jako nosiče lipidů.

Přihláška EP 418 814 jakož i J. Med. Chem. 34, 1912 (1991) popisují izoprenoidfosfinylformiáty jako inhibitory syntetázy sqalenu.

V Biochem. Biophys. Res. Commun. 171, 458 (1990) je na palmitylfosfonoformiátu popsán lipidický konjugát antiretrovirového foscarnetu, a v J. Med. Chem. 20, 660 (1977) je ukázána anti–HIV aktivita hexyloxyhydroxyfosfinyl octové kyseliny.

Je obecně velmi prospěšné nalézt efektivní cestu, jak dopravit terapeutické koncentrace léčiva do příslušných cílových orgánů popř. cílových buněk, v případě AIDS např. do buněk imunitního systému a lymfatického systému, které jsou hlavním rezervoárem replikací viru.

PFA (Phoshonoformic acid, kyselina fosfonomravenčí) a PAA (Phosphonoacetic acid, kyselina fosfonooctová) ukazují dobrou antivirální aktivitu proti infekci HSV 1 a 2, chřipce. HDV, VZV, EBV a retroviru.

PFA/PAA a jejich deriváty představují podle okolností efektivní alternativu/doplněk k nukleosidům, neboť s dostatečnou selektivitou potlačují široké spektrum DNA- a RNA-polymeráz jakož i RT retrovirů.

PFA a PAA samotné vykazují na základě své podobnosti pyrofosfátům toxicitu, danou akumulací v kostech.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují rovněž cenné farmakologické vlastnosti. Zejména se hodí pro terapii a profylaxi infekcí, způsobovaných DNA-viry, jako jsou např. virus herpes–simplex, virus lidského herpesu 6, virus cytomegalie, virus Papova, Zosterův virus varicely, viry hepatitidy nebo virus Epstein–Barrův, virus chřipky nebo RNA-viry, jako jsou togavirus nebo zejména retroviry, jako onkologické viry HTLV-I a II, jakož i lentiviry Visna a virus oslabení lidské imunity HIV-1 a 2.

Zvlášť vhodnými se jeví sloučeniny podle vzorce I k ošetřování klinických projevů retrovirálních HIV-infekcí u lidí, jako trvalé všeobecné lymfadenopatie (PGL), pokročilého stadia s AIDS souvisejícího komplexu (ARC) a rozvinutého klinického obrazu AIDS, jakož i připojených CMV a HSV infekcí.

Pro foscarnet (trinatrium fosfonomravenčan/PFA) je v J. Infect. Dis. 172, 225 (1995) popsán antivirový/antiretrovirový účinek u HIV pacientů s CMV retinitidou.

Antivirový účinek CMV v myších je popsán v Antiviral Res. 26, 1 (1995).

Dále se podle JAMA 273, 1457 (1995) používá k ošetřování CMV-retinitidy PFA.

PFA–a PAA–2',3'–didesoxy–3'–thiacytidinové konjugáty, které vykazují inhibici HIV–1–replikace, jsou uvedeny v J. Med. Chem. 37, 2216 (1994) a v J. Pharm. Sci. 83, 1269 (1994) jsou popsány acyloxyalkylestery foscarnetu.

Zvláště zajímavá je také US 5 194 654, popř. PCT přihláška WO 94–13 682. Zde jsou popsány lipidické deriváty fosfonokarbonových kyselin a jejich použití v liposomech, kde tvoří zvláště stabilní liposomový komplex. Kromě mimořádně širokého a velmi spekulativního nároku jsou jako jádro přihlášky popsány 1–*O*–alkyl–sn–glycero–3–fosfonokarbonové kyseliny, které se zvlášť dobře zabudují do lipidické dvojvrstvy liposomů. Nárokované alkylové zbytky mohou obsahovat 2 až 24 uhlíkových atomů.

Popsaná jako příklad a doložená daty pro antivirový účinek je jen sloučenina 1–*O*–oktadecyl–sn–glycero–3–fosfonomravenčan (Batyl–fosfonoformiát). Tato sloučenina se ukázala při prováděných výzkumech a při výrobě jako nestabilní. Na rozdíl od uvedených patentových přihlášek byla tato sloučenina použita jako čistá látka v roztoku/suspenzi, ne v liposomech.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou za stejných podmínek stabilní a ukazují zřetelné výhody jak in vitro, tak také in vivo (MCMV model v myši). Zejména estery karbonových kyselin jsou při orálním podávání stabilnější a snášenlivější než jako odpovídající volné karbonové kyseliny.

Překvapivě byl nalezen velmi úzký vztah mezi účinkem a délkou řetězce použitého alkylového zbytku. Optimální efekty vykazuje jen použití dvou alkylových zbytků v oblasti délky řetězce 10 až 13 atomů uhlíku.

Nárokované sloučeniny podle tohoto vynálezu představují neočekávatelné zlepšení ve vztahu k WO 94/13 682 a US 5 194 654, přičemž sice jsou v těchto dokumentech zahrnuty, nepředstavují však jádro těchto dokumentů, nejsou v nich explicitně jmenovány ani jmenovitě zmíněny, nebo použity v blízké oblasti.

Sloučeniny podle vzorce I jsou nové. Nárokované sloučeniny vykazují vedle lepší stability (jako látka a v roztoku) také lepší účinek ve srovnání se známými lipidickými deriváty.

Farmaceutické účinné látky podle vzorce I překvapivě mají ve srovnání s farmakologicky aktivními volnými popř. nemodifikovanými látkami větší terapeutickou šíři. Zlepšují kromě toho také dobu zdržení v těle, biologickou použitelnost nebo průchodnost membránami (např. při překonání stěn krevního řečiště a při pronikání buněčnou stěnou), což je často kritický faktor farmakologicky aktivních látek. Sloučeniny podle vzorce I tak slouží jako nosičový systém (Carrier) pro farmakologicky aktivní látky. Konjugáty podle vzorce I je možné s ohledem na jejich funkci pokládat za mezibuněčný Drug-Storage-, Drug-Targeting- Drug-Delivery-System (systém ukládání léku, zaměřování léku na cíl a dodávání léku). Účinkují tak, že se farmakologicky aktivní látka po orální aplikaci uvolňuje intracelulárně, přičemž toto uvolnění výhodným způsobem nastává nikoliv nespecificky ve všech buňkách, orgánech nebo tkáních těla, ale cíleně v těch buňkách, které obsahují určitý enzym. Zvlášť překvapující však je, že štěpení nenastává již během dopravy látky tělesnými tekutinami, jako např. krví, sérem nebo lymfou, nebo v játrech, ale až v odpovídajících cílových buňkách. Tím způsobem se zamezí nežádoucímu vylučování fosfonokarbonových kyselin ledvinami nebo štěpení konjugátu v játrech, takže největší část účinné látky se dopraví k, popř. do příslušné cílové buňky. Tyto buňky jsou, jak již bylo výše zmíněno, zejména fyziologicky nebo patofyziologicky aktivované buňky, které přicházejí v úvahu jako cílový objekt pro podávání farmakologicky aktivní látky, jako například krevní leukocyty, lymfocyty, makrofágy a jiné druhy buněk imunologicky lymfatického systému. Zejména zde jde o aktivované buňky (např. makrofágy, granulocyty, lymfocyty, leukocyty, trombocyty, monocyty atd.), které při onemocnění hrají patofyziologickou nebo symptomatickou roli. Kromě toho se jedná také o buňky, infikované viry, bakteriemi, houbami nebo jinými mikroorganismy.

Překvapivě bylo také zjištěno, že terapeutická šíře farmakologicky aktivních fosfonokarbonových kyselin a jejich esterů se značně zlepší, když se látka napojí na velmi specifickou lipidickou nosičovou molekulu. Takto připravený konjugát slouží jako nová účinná látka pro výrobu farmaceutických podávacích forem. Celkově je výsledkem spojení zesílený účinek farmaceuticky aktivní fosfonokarbonové kyseliny in vivo, neboť prostřednictvím vzniklého Drug-Delivery-Transport-System (systém dodávání a dopravy léku) dochází k lokalizaci farmakologicky účinné látky do cílových buněk a tím se zlepšuje účinnost a snášenlivost farmakologicky aktivní látky. To znamená, že se sníží množství farmakologicky aktivní fosfonokarbonové kyseliny, kterou je třeba podávat, nebo při zachování stejného účinného množství se dosahuje zvýšeného farmakologického účinku.

Z konjugátu se farmakologicky aktivní fosfonokarbonová kyselina uvolňuje enzymatickou hydrolýzou konjugátu.

Konjugáty vzorce I vykazují rozhodující výhody ve srovnání s nekonjugovanými farmakologicky aktivními fosfonokarbonovými kyselinami popř. jejich estery. Specifický, na farmakologicky aktivní látku kovalentně vázaný nosič zlepšuje biologickou použitelnost špatně resorbovaných farmakologicky aktivních látek, snášenlivost potenciálně toxických účinných molekul, dobu zdržení rychle vylučovaných nebo metabolizovaných léčiv a schopnost pronikání membránou (např. krevního řečiště, buněk) sloučenin, špatně procházejících membránou.

Enzymatické štěpení lipidické části in vivo nastává zpravidla nikoliv v séru, nýbrž teprve uvnitř buňky. Kromě toho zlepšuje nosičová část se svou lecitinovou strukturou, která je podstatná pro nárokovaný efekt, penetraci či schopnost farmakologicky aktivní látky procházet membránou, a vykazuje depotní účinek. Kromě toho je gastrotestinální snášenlivost lipidického konjugátu mnohem lepší než čisté farmakologicky aktivní fosfonové karbonové kyseliny. Také při resorpci vykazuje lipidický konjugát lepší penetraci membránovými strukturami a tím lepší překonání bariéry resorpce. Analogicky to platí pro penetraci např. stěnami krevního řečiště.

Lepší vazbou konjugátu na plazmové a tkáňové proteiny se dále zlepší rozdělení in vivo. Normální biotransformací se konjugát primárně oxiduje z thioeteru (n=0) na sulfoxid (n=1), což však vzhledem k ekvipotentnímu účinku sulfoxidu ve srovnání s thioeterem nepředstavuje nevýhodu. Pomalým uvolňováním farmakologicky aktivní fosfonokarbonové kyseliny z konjugátu se zajistí nízká, avšak delší dobu konstantní aktivní hladina látky, a tím se zlepší účinek a/nebo se zamezí toxickým vedlejším efektům. Uvolněná farmakologicky aktivní látka ve formě monofosfátu pro svou velkou hydrofilnost již ven z buňky nepenetruje.

Poločasy rozpadu farmakologicky aktivní látky jak v celém těle, tak v buňce nebo v orgánu se v důsledku delší doby zdržení konjugátu v organismu značně prodlouží. Na základě chybějící rozkladné aktivity v séru a různých orgánech je pozorována nepatrná nebo žádná toxicita v kostní dřeni a orgánech. Zejména je výhodné, že konjugáty vzorce I se specificky dodávají do různých cílových orgánů, tkání nebo buněk.

Sloučeniny vzorce I je možné použít jako účinné látky pro výrobu léčiv, která je možno použít pro všechna onemocnění, u kterých je potřebná, nebo užitečná, farmakologicky aktivní hladina látky v buňkách, orgánech nebo tkáních. Důležitým předpokladem tohoto systému, označovaného jako „Drug- Storage- Delivery- Targeting“ (ukládání, dodávání a zaměřování léku na cíl), je, že buňky, o které ve smyslu zamýšlené terapie jde, mají štěpný enzym, takže v prvním kroku se váže účinná látka a návazně se přenáší přes buněčnou membránu dovnitř buňky, přičemž štěpení účinné látky na fyziologicky aktivní fosfonokarbonové kyseliny nastává buď, v podstatě současně s dopravou přes buněčnou membránu nebo také později částečně uvnitř buňky. K vnitrobuněčnému štěpení dochází zejména v těch případech, při kterých je štěpicí enzym lokalizován také uvnitř buňky.

Vhodnými cílovými buňkami jsou například buňky imunologicko-lymfatického systému (např. krevní leukocyty, monocyty, makrofágy, lymfocyty) nebo infikované buňky.

S překvapením bylo také zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce T potlačují rozmnožování DNA- popř. RNA-virů ve stupni pro virus specifické DNA- popř. RNA-transkripce. Tyto látky mohou ovlivňovat množení retrovirů prostřednictvím inhibice enzymu reverzní transkriptázy (srv. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986 popř. Nature 325, 773, 1987). Terapeuticky zvláště zajímavý je brzdicí účinek na HI-virus, původce onemocnění nedostatečnosti imunity AIDS. Pro léčení AIDS je nyní u AIDS pacientů povolen mj. 3'–azido–3'–desoxythymidin (DE-A 36 08 606). Přitom však některé toxické vedlejší účinky 3'–azido–3'–desoxythymidinu na kostní dřeň u asi 50 % ošetřovaných pacientů způsobují nutnost krevních transfuzí. Sloučeniny obecného vzorce I tyto nevýhody nemají. Účinkují antivirově, aniž by ve farmakologicky relevantních dávkách byly cytotoxické.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu a jejich farmaceutické přípravky mohou být použity k léčení a profylaxi výše uvedených infekcí také v kombinaci s jinými léčivy. Příklady těchto dalších prostředků obsažených v léčivech použitelných k léčení a profylaxi HIV-infekcí nebo onemocnění tuto nemoc doprovázejících jsou 3'–azido–3'–desoxythymidin, 2',3'–didesoxynukleosidy jako např. 2',3'–didesoxycytidin, 2',3'–didesoxyadenosin a 2',3'–didesoxyinosin, acyklické nukleosidy (např. Acyclovir), ne-nukleosidické RT-inhibitory, inhibitory proteázy jako např. inviráza, interferony jako např. interferon α,β,γ, cytokiny a interleukiny (např. Interleukin 16), chemokiny jako např. MIP1α, MIP1β, CC1, inhibitory renálního vylučování, jako např. Probenicid, inhibitory transportu nukleosidů jako např. Dipyridamol, jakož i imunomodulátory jako např. Interleukin II nebo stimulační faktory jako např. faktory, stimulující granulocytové makrofágové kolonie (GM-CSF), faktory stimulující granulocytové kolonie (G-CSF, Neutropoetin), Thrombopoetin a faktory podobné thrombopoetinu. Sloučeniny podle předloženého vynálezu a jiné léčivo je možné podávat vždy jednotlivě, současně popř. v jediném nebo ve dvou oddělených přípravcích, nebo v různé době, takže se dosáhne synergického efektu.

Jako možné soli sloučenin obecného vzorce I přicházejí v úvahu především soli karboxylové a fosfonátové skupiny a alkalických kovů, alkalických zemin a amonia. Jako soli alkalických kovů jsou výhodné soli lithia, sodíku a draslíku. Jako soli alkalických zemin přicházejí v úvahu zejména soli hořčíku a vápníku. Amoniovými solemi se podle vynálezu rozumí soli, které obsahují amoniový iont, který může být až čtyřnásobně substituován alkylovými zbytky s 1 až 4 uhlíkovými atomy a/nebo arylovými zbytky, s výhodou benzylovými zbytky. Substituenty přitom mohou být stejné nebo různé.

Estery karbonových kyselin a lipidických derivátů fosfonokarbonových kyselin se rozumí farmakologicky zastupitelné estery, jako s výhodou estery s benzylovým, cholinovým, etanolaminovým, karnitinovým, C_5–C_7 cykloalkylovým zbytkem nebo s přímým nebo rozvětveným alkylovým zbytkem s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména metylovým, etylovým, propylovým, butylovým, pentylovým, hexylovým, izopropylovým, i–butylovým, t–butylovým, neopentylovým nebo hexylovým zbytkem. Zvlášť výhodný je metyl, etyl, propyl, butyl, t–butyl a benzyl.

Lipidické estery fosfonokarbonových kyselin jsou in vitro stejně účinné jako odpovídající volné karbonové kyseliny. In vivo naproti tomu vykazují jednoznačné výhody, zejména při orálním podávání.

Estery karbonových kyselin a sloučenin vzorce I vykazují nepatrný rozklad dekarboxylací a s tím spojenou lepší biologickou stálost. Podávaná dávka se proto může oproti příslušné volné karbonové kyselině ještě snížit. Dále se zlepší průchodnost membránami, např. při překonání stěn krevního řečiště a při pronikání buněčnou stěnou do cílové buňky. Protože estery karbonových kyselin se in vivo musí nejprve štěpit esterázou, prodlužuje se poločas zdržení v séru.

V obecném vzorci I znamená R_1 s výhodou přímý alkylový řetězec C_{10}–C_{12}.
R_1 představuje zejména decylovou, undecylovou, dodecylovou nebo tridecylovou skupinu.

q je s výhodou 0 nebo 1.

R_2 znamená s výhodou přímou alkylovou skupinu C_9–C_{12} , R_2 představuje zejména decylovou, undecylovou nebo dodecylovou skupinu.

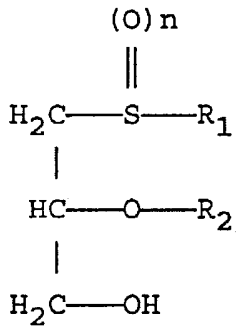
Výhodné připojené fosfonokarbonové kyseliny popř. jejich estery v nárokovaných konjugátech obecného vzorce I jsou následující kyseliny a jejich estery:

kyselina fosfonomravenčí,
kyselina fosfonooctová,
kyselina fosfonopropionová.

Zvláště výhodné lipidické části jsou n=0 a kombinace R_1=decyl/R_2=dodecyl, R_1=undecyl/R_2=undecyl nebo R_1=dodecyl/R_2=decyl. a kromě toho ještě R_1=undecyl/R_2=decyl, R_1=tridecyl/R_2=decyl, R_1=dodecyl/R_2=undecyl.

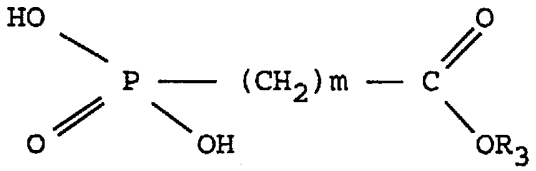
Sloučeniny obecného vzorce I mohou být vytvořeny tak, že

1) sloučenina obecného vzorce II,



(II),

kde R_1, R_2 a n mají uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III,



(III),

kde m má výše uvedený význam a R_3 představuje výše uvedený esterový zbytek, se v přítomnosti popřípadě substituovaného chloridu arylsulfonové kyseliny převede do organické báze, popř. do inertního organického rozpouštědla v přítomnosti báze, a popřípadě se návazně ester karbonové kyseliny alkalickým zmýdelněním převede na derivát vzorce I, popř. na jeho fyziologicky snášenlivou sůl,

nebo

2) se vytvoří směsný anhydrid ze sloučeniny vzorce III a chloridu alkyl– nebo aryl–sulfonové kyseliny, a v přítomnosti báze v inertním organickém rozpouštědle popř. přímo v bázi se uvede do reakce s alkoholem vzorce II a návazně se ester karbonové kyseliny popřípadě zmýdelní,

nebo

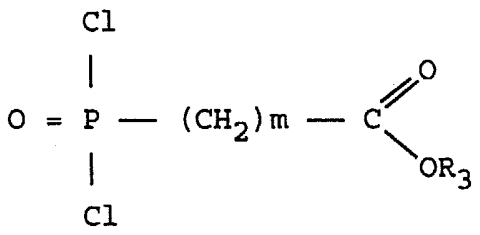
3) fosfonokarbonová kyselina vzorce III, ve které R_3 je vodík, se nechá reagovat s alkoholem vzorce II v přítomnosti báze a popřípadě substituovaného chloridu arylsulfonové kyseliny, a podle potřeby se převede na fyziologicky snášenlivou sůl nebo ester,

nebo

4) směsný anhydrid ze sloučeniny vzorce III, ve které R_3 je vodík, a chloridu alkyl– nebo arylsulfonové kyseliny se v přítomnosti báze, popř. v inertním organickém rozpouštědle, uvede do reakce s alkoholem vzorce II, a konjugát se popřípadě převede na fyziologicky snášenlivou sůl,

nebo

5) dichloridy fosfonových kyselin obecného vzorce IV



(IV),

které je možno získat podle Bhongla aj. (Synthetic Commun. 17, 1071 (1987)) z bis–trimetylsilylesteru fosfonové kyseliny navazující reakcí s oxalylchloridem, nechají reagovat s alkoholem obecného vzorce II v přítomnosti báze v molárním poměru 1:1,

nebo

6) sloučenina vzorce III se pomocí oxalylchloridu, jak je popsáno v Tetrahedron Letters 33, 7473 (1992), převede na odpovídající dichlorid fosfonové kyseliny vzorce IV, který se návazně nechá reagovat s alkoholem vzorce II v přítomnosti báze v molárním poměru 1:1. Monochlorid fosfonové kyseliny vznikající jako meziprodukt se zmýdelní na poloester a ester karbonové kyseliny se alkalickým zmýdelněním převede na derivát vzorce I, popř. jeho fyziologicky snášenlivou sůl.

Volné kyseliny lipidických derivátů fosfonokarbonových kyselin mohou být popřípadě převedeny na požadované estery.

Výroba sloučenin obecného vzorce II je popsána v příkladech v EP 545 966.

Léčiva obsahující sloučeniny vzorce I pro léčení např. virových infekcí mohou být aplikována v kapalné nebo pevné formě enterálně nebo parenterálně. Přitom přicházejí v úvahu obvyklé aplikační formy, jako tablety, kapsle, dražé, sirupy, roztoky nebo suspenze. Jako injekční médium přichází k použití s výhodou voda, která obsahuje přísady, obvyklé pro injekční roztoky, jako stabilizátor, činidlo zprostředkující rozpouštění a pufr. Tyto přísady jsou například vínanový nebo citrátový pufr, etanol, komplexotvorné činidlo, jako kyselina etylen–diamin tetraoctová a její netoxické soli, vysokomolekulární polymery, jako kapalný polyetylenoxid k regulaci viskozity. Kapalné nosiče pro injekční roztoky musí být sterilní a jsou s výhodou plněny do ampulí. Pevné nosiče jsou například škrob, laktóza, mannit, metylcelulóza, talek, vysokodisperzní kyselina křemičitá, vysokomolekulární mastné kyseliny, jako kyselina stearová, želatina, agar-agar, fosforečnan draselný, stearát hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky, pevné vysokomolekulární polymery, jako polyetylenglykol, atd. Pro orální aplikace vhodné přísady mohou obsahovat podle přání příchuti a sladidla.

V zásadě mohou být sloučeniny vzorce I podávány orálně, intratracheálně, rektálně, nasálně, vaginálně, linguálně, i.v., intraarteriálně, intradermálně nebo s.c. Dávkování může záviset na různých faktorech, jako způsob aplikace, druh, stáří a individuální stav. Sloučeniny podle vynálezu se aplikují obvykle v množstvích 0,1 až 1000 mg, s výhodou 0,2 až 800 mg, zvlášť výhodně 30 až 250 mg na den a kg tělesné hmotnosti. Výhodné je rozdělit denní dávku na 2 až 5 aplikací, přičemž při každé aplikaci se podávají 1 až 2 tablety s obsahem účinné látky 0,5 až 3000 mg. Tablety mohou být také retardovány, čímž se počet aplikací za den sníží na 1 až 3. Obsah účinné látky v retardovaných tabletách může být 20 až 5000 mg. Účinná látka může být podávána také trvalou infuzí, přičemž obvykle stačí množství 5 až 10 000 mg za den.

Ve smyslu předloženého vynálezu kromě sloučenin uvedených v příkladech a kombinací všech v nárocích vyjmenovaných významů substituentů přicházejí v úvahu následující sloučeniny podle vzorce I.

1) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
2) kyselina (3–dodecylsulfinyl–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
3) kyselina (3–dodecylsulfonyl–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
4) kyselina (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
5) kyselina (3–decylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
6) kyselina (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
7) kyselina (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
8) kyselina (3–undecylsulfinyl–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
9) kyselina (3–undecylsulfonyl–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
10) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
11) kyselina (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
12) kyselina (3–undecylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
13) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
14) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–nonyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
15) kyselina (3–undecylmerkapto–2–nonyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
16) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–oktyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
17) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
18) kyselina (3–dodecylsulfinyl–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
19) kyselina (3–dodecylsulfonyl–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
20) kyselina (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
21) kyselina (3–decylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
22) kyselina (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
23) kyselina (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
24) kyselina (3–undecylsulfinyl–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
25) kyselina (3–undecylsulfonyl–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
26) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
27) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
28) kyselina (3–undecylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
29) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
30) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–nonyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
31) kyselina (3–undecylmerkapto–2–nonyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
32) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–oktyloxy)propoxyfosfinylhydroxypropionová,
33) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
34) kyselina (3–dodecylsulfinyl–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
35) kyselina (3–dodecylsulfonyl–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
36) kyselina (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
37) kyselina (3–decylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
38) kyselina (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
39) kyselina (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
40) kyselina (3–undecylsulfinyl–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
41) kyselina (3–undecylsulfonyl–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,

42) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
43) kyselina (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
44) kyselina (3–undecylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
45) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
46) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–nonyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
47) kyselina (3–undecylmerkapto–2–nonyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
48) kyselina (3–dodecylmerkapto–2–oktyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctová,
49) metylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
50) metylester kyseliny (5–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
51) metylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
52) metylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
53) metylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
54) metylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
55) metylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
56) metylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
57) metylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
58) metylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
59) metylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
60) metylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
61) etylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
62) etylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
63) etylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
64) etylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
65) etylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
66) etylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
67) etylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
68) etylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
69) etylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
70) etylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
71) etylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
72) etylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
73) izopropylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
74) izopropylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
75) izopropylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
76) izopropylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxy-mravenčí,
77) izopropylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxy-mravenčí,
78) izopropylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,
79) izopropylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
80) izopropylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
81) izopropylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
82) izopropylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
83) izopropylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,
84) izopropylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

85) neopentylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxy-mravenčí,

86) neopentylester kyseliny (8–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

87) neopentylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

88) neopentylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxy-mravenčí,

89) neopentylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxy-mravenčí,

90) neopentylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

91) neopentylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

92) neopentylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

93) neopentylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

94) neopentylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

95) neopentylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

96) neopentylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

97) benzylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

98) benzylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

99) benzylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

100) benzylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

101) benzylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

102) benzylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí,

103) benzylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

104) benzylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

105) benzylester kyseliny (3–tridecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

106) benzylester kyseliny (3–undecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

107) benzylester kyseliny (3–dodecylmerkapto–2–undecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové,

108) benzylester kyseliny (3–decylmerkapto–2–dodecyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Dvojsodná sůl kyseliny *R,S*–(3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí (DMDOP–PFA) a metylester DMOP–PF A–OMe

18,2 ml trimetylesteru kyseliny fosfonomravenčí bylo rozpuštěno ve 140 ml dichlormetanu a bylo přidáno za míchání 72,5 ml trimetylbromsilanu. Směs byla míchána 2 hodiny při pokojové teplotě, odpařena, zbytek byl dvakrát rozpuštěn v metanolu a roztok vždy znovu odpařen. Zbytek byl rozpuštěn ve 30 ml absolutního pyridinu a smísen s roztokem 48,7 g *R,S*–(3–dodecyl-merkapto–2–decyloxy) propan–1–olu. Směs byla odpařena do sucha, zbytek byl za míchání uveden do 47,1 g 2,4,6–tri–izopropylbenzolsulfochloridu a 150 ml abs. pyridinu. Zpočátku hustá suspenze po asi 20 minutách zřídla a byla míchána 25 hodin při teplotě okolí.

Sraženina byla odsáta a promyta trochou pyridinu. Filtrát byl za míchání uveden do 150 ml vody, směs byla 30 minut míchána při teplotě okolí, odpařena a uvedena do éteru. Znovu vypadávající sraženina byla odfiltrována a éterový filtrát byl vytřepán s 0,5 N HCl. Éterová fáze byla dobře promyta vodou, vysušena a odpařena.

Zbytek (84,2 g) byl čištěn chromatograficky na křemičitém gelu pomocí dichlormetan/-metanol/ledové kyseliny octové (9:0,5:0,5). Frakce s obsahem produktu byly odpařeny. Bylo získáno 45,4 g příslušného metylesteru kyseliny *R,S*–(3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)-propoxyfosfinyl hydroxymravenčí (DMDOPO–PFA–OMe).

DC na křemičitém gelu:
R_f = 0,3 (octan/aceton/ledová kyselina octová/voda 10:4:0,5:0,5),
R_f = 0,69 (dichlormetan/metanol 8:2).

Pro zmýdelnění metylesteru karbonové kyseliny bylo 5 g výše uvedeného produktu rozpuštěno v 70 ml tetrahydrofuranu a smíšeno s 8,7 ml 2 N NaOH. Bylo mícháno 4 hodiny a ponecháno stát přes noc. Reakční směs byla pufrována kyselinou 2–etylhexanovou na pH 8 a odpařena.

Zbytek byl vymíchán s acetonem a vypadávající produkt byl odsát. Bylo získáno 4,1 g kyseliny s bodem tání 242 až 246 °C (rozklad).
DC na křemičitém gelu:
R_f = 0,31 (izopropanol/butylacetát/voda/konc. amoniak 10:6:3:1).

^{13}C–NMR v D_2O: COOH (d, 175 ppm, J_{P-C} = 231,4 Hz).

Příklad 2

Dvojsodná sůl kyseliny *R,S*–(3–dodecylmerkapto–2–decyloxy)propoxyfosfinylhydroxyoctové (DMDOP–PAA) a metylester DMOP–PAA–OMe

Analogicky příkladu 1 byla získána, vycházeje z trimetylesteru kyseliny fosfonooctové jako voskovitého produktu a (3–dodecylmerkapto–2–decyloxypropan–1–olu, sloučenina uvedená v názvu, o bodu tání 358 až 360 °C (rozklad).

DMDOP–PAA:
DC na křemičitém gelu:
R_f = 0,53 (n–butanol/ledová kyselina octová/voda 2:1:1),
R_f = 0 07 (dichlormetan/ledová kyselina octová/voda 9:0,5:0,5),

DMDOP–PAA–OMe:
DC na křemičitém gelu:
R_f = 0,6 (n–butanol/ledová kyselina octová/voda 2:1:1),
R_f = 0,1 (dichlormetan/ledová kyselina octová/voda 9:0,5:0,5).

Příklad 3

Stanovení toxicity pro kostní dřeň in vitro (CFU–GM–Assay)

Byly provedeny zkoušky CFU–GM–Assay, jak jsou popsány Seidelem a Krejou (Seidl, H. a J. Kreja, L. Blut 47, 139–145, 1983). Buňky kostní dřeně (10^5 buněk/ml) Balb/c-myší byly kultivovány v Iscove–médiu, tj. 0,8 % metylcelulózy, 20 % koňského séra, 10^{-4} M α–thio-glycerolu a optimální objem (12,5 nebo 25 µl) endotoxinem aktivovaného myšího séra, získaného z Balb/c–myší 4 h po i.v. injekci 50 µg endotoxinu na zvíře (Salmonella abortus equi; Sigma, Deisenhofen, Německo). Po šestidenní inkubaci byly kolonie na dalších 24 hodin obarveny 2–(p–jodofenyl)–3–(p–nitrofenyl–5–fenyltetrazolium hydrátem (INT, Sigma), a spočítány automatickým obrazovým procesorem (Artek 982 B, Biosys GmbH, Karben, Německo).

Tabulka 1 uvádí koncentrace IC_{50} z četných experimentů prováděných v závislosti na koncentraci pro kyselinu fosfonomravenčí, DMDOP–PFA, kyselinu fosfonooctovou, DMDOP–PAA, etylester kyseliny (3–oktadecyloxy–2–hydroxy)propoxyfosfinylhydroxymravenčí (OOHP–PFAE) a kyselinu (3–oktadecyloxy–2–hydroxy)propoxyfosfinylhydroxy mravenčí (OOHP–PFA) ve srovnání s cytostatiky Cisplatin (Cis–DDP) a Doxorubicin. Jak vyplývá z tabulky, nevykazují DMDOP–PFA a DMDOP–PAA až k nejvyšší zkoušené koncentraci 100 μg/ml žádnou toxicitu na buňky kostní dřeně řady granulocytů/monocytů. Přitom je proti kyselině fosfonomravenčí kyselina fosfonooctová toxičtější, jakož i konjugáty OOHP–PFAE a OOHP–PFA jsou toxičtější než DMDOP–PFA a DMDOP–PAA.

Tabulka 1

Hodnoty IC_{50} (μg/ml) pro Cis–DDP, Doxorubicin, kyselinu fosfonomravenčí (foscarnet), DMDOP–PFA, kyselinu fosfonooctovou, DMDOP–PAA, OOHP–PFAE a OOHP–PFA v CFU–GM–Assay.

Látka	IC_{50} (μg/ml) [a]	
Cis–DDP (Cisplatin)	0,45 ± 0,11	(5)
Doxorubicin	0,046 ± 0,007	(4)
Kyselina fosfonomravenčí (foscarnet)	> 100	(6)
DMDOP–PFA	> 100	(6)
Kyselina fosfonooctová	62,88	(2)
DMDOP–PAA	> 100	(2)
OOHP–PFAE	59,35	(3)
OOHP–PFA	96,49	(3)

[a] Střední hodnota ± SEM, n, počet pokusů, které byly v závislosti na koncentraci provedeny ve dvojím nebo trojím stanovení

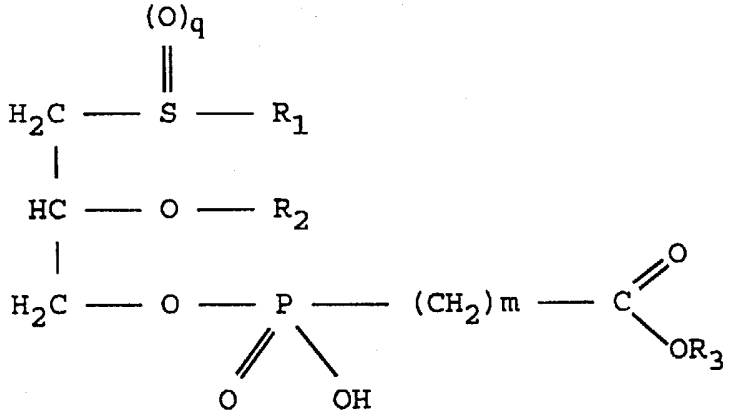
Příklad 4

Stanovení orální biologické použitelnosti na modelu viru myší cytomegalie (MCMV)

Samičky Balb/e myší s potlačenou imunitou byly ošetřeny dávkou i.p. 8×10^5 PFU (plaque forming units). Doba přežití zvířat vzrůstala v řadě neošetřená < ošetřená foscarnetem < DMDOP–PFA < DMDOP–PFA–OMe.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Fosfolipidické deriváty fosfonokarbonových kyselin obecného vzorce I



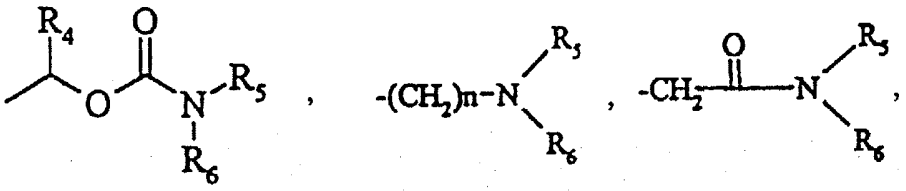
(I),

ve kterém

R_1 přestavuje uhlovodíkový zbytek s přímým nebo větveným, nasyceným nebo nenasyceným řetězcem obsahující 9 až 13 atomů uhlíku,

R_2 znamená uhlovodíkový zbytek s přímým nebo větveným, nasyceným nebo nenasyceným řetězcem obsahující 8 až 12 atomů uhlíku,

R_3 znamená alkylový zbytek s přímým nebo větveným řetězcem obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, s výhodou metylový, etylový, propylový, izopropylový, butylový, izobutylový, t–butylový, pentylový, hexylový, neopentylový, hexylový nebo fenylový zbytek; cholinový zbytek; ethanolaminový zbytek; karnitinový zbytek; C_5–C_7cykloalkylový zbytek; benzylový zbytek; nebo některou ze skupin



kde

R_4 znamená uhlovodíkový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylový nebo fenylový zbytek, R_5 a R_6 znamenají nezávisle uhlovodíkový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku a n je 1, 2 nebo 3,

q je 0, 1 nebo 2, a

m je 0 nebo 1 až 3,

jejich tautomery, optické izomery, racemáty, jejich proléčiva a jejich fyziologicky snášenlivé soli anorganických a organických zásad.

2. Fosfolipidické deriváty podle nároku 1 vzorce I, ve kterém R_1 představuje decylový, undecylový, dodecylový nebo tridecylový zbytek.

3. Fosfolipidické deriváty podle jednoho z nároků 1 nebo 2 vzorce I, ve kterém R_2 představuje decylový, undecylový nebo dodecylový zbytek.

4. Fosfolipidické deriváty podle jednoho z nároků 1 až 3 vzorce I, ve kterém q je 0 nebo 1.

5. Fosfolipidické deriváty podle jednoho z nároků 1 až 4 vzorce I, ve kterém m je 0, 1 nebo 2.

6. Fosfolipidické deriváty podle jednoho z nároků 1 až 5 vzorce I, ve kterém R_3 představuje metylový, etylový, propylový, butylový, t–butylový nebo benzylový zbytek.

7. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje alespoň jeden derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6 spolu s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami a nosiči.

8. Použití alespoň jednoho derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6 pro výrobu léčiva pro léčení onemocnění imunitního systému, nádorových, zánětlivých, virových nebo retrovirových onemocnění.

Konec dokumentu