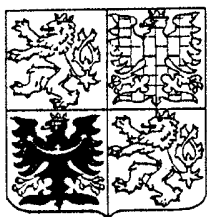


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 13.01.94

(32) 15.01.93

(31) 93/115

(33) CH

(40) 17.08.94

(21) 77-94

(13) A3

5(51)

C 07 D 295/182

C 07 K 5/06

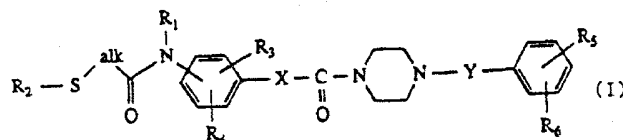
A 61 K 31/495

(71) CIBA-GEIGY AG, Basle, CH;

(72) Ferrini Pier Giorgio dr., Binningen, CH;

(54) **Substituované dialkylthioethery**

(57) Substituované dialkylthioethery obecného vzorce I, kde R_1 je vodík nebo popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, R_2 je substituovaná nižší alkylová skupina, R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě vodík, nižší alkylová skupina, halogen, nižší alkoxy skupina nebo nižší alkylthioskupina, R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě vodík, popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkylthioskupina, halogen nebo popřípadě substituovaná aminoskupina, alk je nižší alkylénová skupina a X a Y jsou nezávisle na sobě přímá vazba, nižší alkylénová skupina nebo nižší alkenylénová skupina, jakož i jejich soli, vykazují inhibiční účinek na biosyntesu interleukinu-1 (IL-1) a rovněž analgetické vlastnosti a mohou se proto použít jako účinné látky do léčiv.



4-19425/A
 171 842/KB

Substituované dialkylthioethery

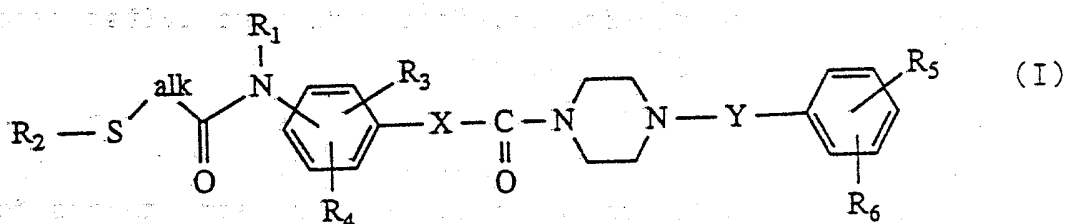
Oblast techniky

PŘÍL. PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	URAD	001813	č.j.
	13.1.94	00Š10	

Vynález se týká nových substituovaných dialkylthioetherů a jejich solí, které vykazují inhibiční účinek při biosyntese interleukinu-1 (IL-1), jakož i analgetické vlastnosti a mohou se proto použít jako účinné látky při přípravě léčiv. Dále se vynález týká způsobů přípravy těchto nových substituovaných dialkylthioetherů.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou nové substituované dialkylthioethery obecného vzorce I



ve kterém

R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, aryloxy(nižší)-alkylová skupina, aryl(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, N-(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina nebo N,N-di(nižší)-alkylamino(nižší)alkylová skupina,

R_2 je nižší alkylová skupina, která je substituována jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující aminoskupinu, acylaminoskupinu, karboxyskupinu a funkčně modifikovanou karboxyskupinu, a která je popřípadě substituována dalšími substituenty vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, (niž-

ší)alkylaminoskupinu, di(nižší)alkylaminoskupinu, acylamino-
skupinu, oxoskupinu, karboxyskupinu, funkčně modifikovanou
karboxyskupinu, hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, acyloxy-
skupinu a atom halogenu,

R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová
skupina, atom halogenu, nižší alkoxyskupina nebo nižší alkyl-
thioskupina,

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová
skupina, halogen(nižší)alkylová skupina, nižší alkoxyskupina,
nižší alkylthioskupina, atom halogenu, aminoskupina, (nižší)-
alkylaminoskupina, di(nižší)alkylaminoskupina nebo (nižší)al-
kanoylaminoskupina,

alk je nižší alkyleneová skupina, a

X a Y jsou nezávisle na sobě přímá vazba, nižší alkyleneová
skupina nebo nižší alkenyleneová skupina,

a jejich soli, způsoby přípravy těchto sloučenin, farmaceutic-
ké prostředky, které obsahují tyto sloučeniny, použití těchto
sloučenin k terapeutickému ošetření lidí nebo zvířat nebo pro
přípravu farmaceutických prostředků.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují asymetrický
atom uhlíku, mohou existovat jako racemáty nebo jako R- nebo
S-enantiomery. Předložený vynález se týká všech těchto forem,
jakož i diastereoisomerů nebo jejich směsí, jsou-li v molekule
přítomna dvě nebo více asymetrických center.

Nižšími zbytky a sloučeninami se rozumí takové zbytky,
které obsahují až do 7, s výhodou do 4, atomů uhlíku.

Nižší alkylová skupina je například alkylová skupina s
1 až 7 atomy uhlíku, s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 ato-
my uhlíku, jako je obzvláště metylová skupina nebo v dalším
případě ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová
skupina nebo n-butylová skupina, ale může to být také napří-
klad isobutylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová
skupina nebo pentylová skupina, hexylová skupina nebo hepty-
lová skupina.

Halogen(nižší)alkylovou skupinou je například trifluor-
metylová skupina.

Atomem halogenu je například atom chloru, fluoru nebo bromu, ale také atom jodu.

Hydroxy(nižší)alkylová skupina a (nižší)alkoxy(nižší)-alkylová skupina mají hydroxyskupinu, popřípadě nižší alkoxy-skupinu s výhodou v další poloze, než je alfa-položka a jsou to například odpovídající hydroxyalkylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxykupině a se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, jako například 2-hydroxyethylóvá skupina, 2-methoxyethylóvá skupina, 2-ethoxyethylóvá skupina, 2-propyloxyethylóvá skupina, 2-isopropyloxyethylóvá skupina, 3-methoxypropylová skupina, 3-ethoxypropylová skupina, 3-isopropyloxypropylová skupina nebo 4-methoxybutylová skupina.

Oxoskupinou se rozumí dvojkvasný substituent =O.

Karbamoylovou skupinou je skupina vzorce $-C(=O)-NH_2$.

Nižší alkylenovou skupinou je například methylenová skupina, ethylenová skupina, propylenová skupina, butylenová skupina nebo pentylenová skupina, ale také například hexylenová skupina nebo heptylenová skupina, dále to může být také rozvětvená skupina, jako například 1-methylmethylenová skupina, 1,1-dimethylmethylenová skupina nebo 2-methyl-1,3-propylenová skupina.

Nižší alkylenovou skupinou ve zbytku alk v obecném vzorci I (popřípadě alk_1 v obecném vzorci Ia) je s výhodou alkylenová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina a především methylenová skupina.

Nižší alkylenovou skupinou ve zbytku alk_2 v obecném vzorci Ia, která je popřípadě substituovaná, je s výhodou popřípadě substituovaná alkylenová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a zejména methylenová skupina, 1-methylmethylenová skupina, 1,1-dimethylmethylenová skupina, 1-(karboxy nebo funkčně modifikovaná karboxy)-methylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina.

Nižší alkenylenovou skupinou je s výhodou alkenylenová skupina se 2 až 7 atomy uhlíku, například 1,3-propenylenová

skupina, 1,4-butenylenová skupina a zejména 1,2-ethenylenová skupina.

Arylovou skupinou je například fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxykupinu, hydroxykupinu, atom halogenu a trifluormethylovou skupinu, a především fenylová skupina.

Acylaminoskupinou je například (nižší)alkanoylaminoskupina nebo zbytek vzorce $-NH-W_1$, kde W_1 je přes jakoukoliv karboxykupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu. Výhodnou acylaminoskupinou je (nižší)alkanoylaminoskupina.

Acyloxyskupinou je například (nižší)alkanoyloxyskupina.

Funkčně modifikovanou karboxykupinou je například (nižší)alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, N-(nižší)-alkylkarbamoylová skupina, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylová skupina nebo kyanoskupina, ale dále také například zbytek vzorce $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu.

Aminokyselinou je například alfa- nebo beta-aminokyselina, zejména přírodní alfa-aminokyselina s L-konfigurací, jaká se běžně vyskytuje v proteinech, nebo epimer takovéto aminokyseliny, to je s nepřírozenou D-konfigurací, nebo odpovídající směs D,L-isomerů, nebo homolog takovéto aminokyseliny, například kde postranní řetězec aminokyseliny je o jednu nebo dvě methylenové skupiny prodloužen nebo zkrácen, kde aminoskupina je v beta-poloze a/nebo kde methylová skupina je nahrazena vodíkem, nebo substituovaná aromatická aminokyselina, kde aromatický zbytek má 6 až 14 atomů uhlíku, například substituovaný fenylalanin nebo fenylglycin, kde fenylový kruh je jednou nebo vícekrát substituován substituenty vybranými ze skupiny zahrnující nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxykupinu, nižší alkanoyloxyskupinu, aminoskupinu, (nižší)alkylaminoskupinu, di(nižší)alkylaminoskupinu, (nižší)alkanoylaminoskupinu, (nižší)alkoxykarbonylaminoskupinu, arylmethoxykarbonylaminoskupinu, kde arylová skupina má s výhodou 6 až 14 atomů uhlíku,

například benzyloxykarbonylaminoskupinu nebo 9-fluorenylmethoxykarbonylaminoskupinu, atom halogenu, karboxyskupinu a/nebo nitroskupinu.

Z derivátů těchto aminokyselin lze například uvést ty, které mají volné amino- nebo hydroxyfunkce, s výhodou amino-funkce, substituovány acylovými zbytky, jak jsou výše definovány. Dále ty aminokyseliny, ve kterých je jedna nebo více karboxyskupin přítomno jako funkčně modifikovaná karboxyskupina, jak byla výše popsána.

Soli sloučenin obecného vzorce I jsou zejména farmaceuticky přijatelné soli, například (a) soli s vhodnými minerálními kyselinami, jako jsou halogenovodíkové kyseliny, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, hydrogensulfáty nebo fosfáty, dále soli s vhodnými alifatickými nebo aromatickými sulfonovými kyselinami nebo N-substituovanými sulfamovými kyselinami, například methansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty nebo N-cyklohexylsulfamáty (cyklamáty) nebo soli se silnými organickými karboxylovými kyselinami, jako jsou (nižší)alkankarboxylové kyseliny nebo popřípadě nenasycené nebo hydroxylované alifatické dikarboxylové kyseliny, například acetáty, oxaláty, malonáty, maleináty, fumaráty, maleáty, tartráty nebo citronáty.

Dále jsou to například (b) odpovídající soli s basemi, jako jsou soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemí, například sodné, draselné nebo hořečnaté soli, farmaceuticky přijatelné soli přechodových kovů, jako soli se zinkem nebo s mědí, nebo soli s amoniakem nebo s organickými aminy, jako jsou cyklické aminy, mono-, di- nebo tri(nižší)alkylaminy, hydroxy(nižší)alkylaminy, například mono-, di- nebo trihydroxy(nižší)alkylaminy, hydroxy(nižší)alkyl(nižší)alkylaminy nebo polyhydroxy(nižší)alkylaminy. Cyklické aminy jsou například morfolin, thiomorfolin, piperidin nebo pyrrolidin. Jako mono(nižší)alkylaminy přicházejí v úvahu například ethylamin a terc.butylamin, jako di(nižší)alkylaminy například

diethylamin a diisopropylamin a jako tri(nižší)alkylaminy například trimethylamin a triethylamin. Odpovídající hydroxy-(nižší)alkylaminy jsou například mono-, di- a triethanolamin, hydroxy(nižší)alkyl(nižší)alkylaminy jsou například N,N-dimethylaminoethanol a N,N-diethylaminoethanol.

Pro izolaci a čištění lze použít i farmaceuticky nevhodné soli. Pro terapeutické použití se však hodí pouze farmaceuticky použitelné netoxické soli, které jsou proto výhodné.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli vykazují cenné farmakologické vlastnosti. Zejména mají význačný inhibiční účinek na biosyntesu interleukinu-1 (IL-1). IL-1 patří ke skupině protizánětlivých proteinů a hraje důležitou roli například při syntese prostaglandinů, syntese neutrálních proteas přes fibroplasty, synoviální buňky a chondrocyty, při aktivaci endotheliálních buněk a při indukci dalších protizánětlivých cytokinů, jako jsou nádorový nekrotický faktor (alfa-Tumornekrosefaktor, TNF) a interleukin-6 (IL-6). Dále řídí resorpci kostí, reguluje tělesnou teplotu u teplokrevných živočichů a reguluje mezi jiným vznik, aktivaci, diferenciaci a proliferaci lymfocytů. Terapeuticky je obzvláště důležitý inhibiční účinek sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí na biosyntesu IL-1, TNF a IL-6. Tento účinek je možno prokázat in vitro například u lidských monocytů stimulovaných lipopolysacharidy (LPS-stimulace) podle práce C. Rördorf-Adam a j., *Drugs Exptl. Clin. Res.* XV, 355 až 362 (1989) při koncentraci asi 0,1 μ M a in vivo u myši inhibicí LPS-indukované tvorby serumamylolidu P (SAP), kde ED₅₀ je asi 1 až 15 mg/kg p.o. a u krys poklesem LPS-vyvolané umělé horečky při ED₅₀ asi 0,05 až 3,5 mg/kg p.o.

Na podkladě těchto vlastností jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli použitelné zejména pro léčení onemocnění způsobených nebo zhoršovaných nadbytečnou tvorbou IL-1, jako jsou zánětlivá a degenerativní onemocnění kloubů, například reumatoidní artritida, osteo-

arthrosa, psoriatická nebo infekční arthritida, jezdecký syndrom, dna a traumatická arthritida a jiné akutní nebo chronické záněty, například zánětlivé onemocnění střev, meningitida, onemocnění kůže, například psoriasis nebo Pemphigus vulgaris, alergická kožní reakce, atherosklerosa a onemocnění autoimunitního systému, jako je diabetes (typ 1) a thyroitida.

Jako další onemocnění, která jsou způsobena nebo zhoršována nadbytečnou tvorbou IL-1, je možno jmenovat například: poruchy regulace metabolismu kostí, jako je například Pagetovo onemocnění, osteoporosa, periodontitida nebo zhoubné bujení, nebo endotoxický šok, například spojený s horečkou, hypotensí a zánětlivými poruchami jater.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli vykazují navíc vynikající analgetický účinek, který byl například prokázán inhibicí Writhingova syndromu vyvolaného fenyl-p-benzochinonem u myši v uspořádání podle Hendershot a Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Therap., 125, 237, (1959), kde bylo nalezeno ED₅₀ asi 1 až 30 mg/kg per os.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli lze proto odpovídajícím způsobem použít jako analgeticky účinné látky do léčiv k ošetřování stavů bolesti různého původu, zejména jako periferní analgetika.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, kde R₁ je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, fenyloxy(nižší)alkylová skupina nebo fenyl(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, přičemž v obou posledně jmenovaných zbytcích jsou fenylové skupiny nesubstituovány nebo substituovány nižší alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou, atomem halogenu a/nebo hydroxyskupinou, dále je R₁ N-(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina nebo N,N-di(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina, R₂ je nižší alkylová skupina, která je substituována jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující aminoskupinu, (nižší)alkanoylamino-

skupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N-(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, kyanoskupinu a zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu a která popřípadě obsahuje další substituenty vybrané ze skupiny zahrnující aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu, di(nižší)alkylaminoskupinu, (nižší)-alkanoylaminoskupinu, zbytek $-NH-W_1$ kde W_1 je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu, oxoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N-(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, nižší alkanoyloxy-skupinu a atom halogenu, R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxy-skupina nebo nižší alkylthioskupina, R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, halogen(nižší)-alkylová skupina, nižší alkoxy-skupina, nižší alkylthioskupina, atom halogenu, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, di(nižší)alkylaminoskupina nebo nižší alkanoylaminoskupina, alk je nižší alkylénová skupina, a X a Y jsou nezávisle na sobě přímá vazba, nižší alkylénová skupina nebo nižší alkenylénová skupina, a jejich soli.

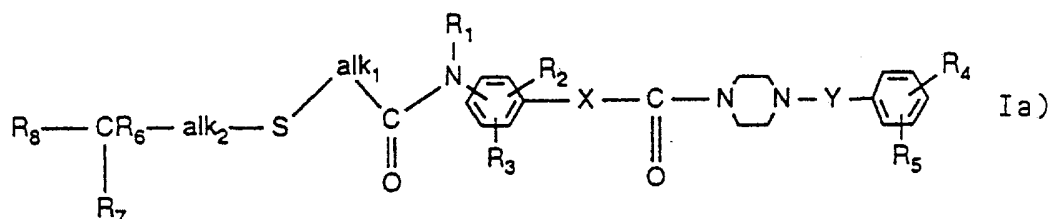
Obzvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, kde R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, fenyloxy(nižší)alkylová skupina, N-(nižší)-alkylamino(nižší)alkylová skupina nebo N,N-di(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina, R_2 je nižší alkylová skupina, která je substituována jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující aminoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N-(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu a zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek pří-

rodní aminokyseliny vybrané ze skupiny zahrnující glycin, alanin, valin, leucin a serin, nebo jejího (nižší)alkylesteru, a která popřípadě obsahuje další substituent vybraný ze skupiny zahrnující aminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny vybrané ze skupiny zahrnující kyselinu glutamovou, kyselinu asparagovou, glycin, alanin, valin, leucin a serin nebo jejího (nižší)alkylesteru, dále oxoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu a hydroxyskupinu, R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxyskupina nebo nižší alkylthioskupina, R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, trifluormethylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkylthioskupina, atom halogenu nebo di(nižší)alkylaminoskupina, alk je nižší alkyleneová skupina, a X a Y jsou nezávisle na sobě přímá vazba, nižší alkyleneová skupina nebo nižší alkenyleneová skupina, a jejich soli.

Zcela zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, kde R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)alkylová skupina nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, R_2 je nižší alkylová skupina, která je substituována jedním substituentem vybraným za skupiny zahrnující aminoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu a zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny glycinu nebo jejího (nižší)alkylesteru, a která popřípadě obsahuje další substituent vybraný ze skupiny zahrnující aminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes gama-karboxyskupinu vázaný zbytek aminokyseliny L-glutamové kyseliny nebo jejího (nižší)alkylesteru, dále oxoskupinu, karboxyskupinu a (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxyskupina nebo nižší alkylthioskupina, R_5 je nižší alkylthioskupina, atom chloru, fluoru nebo bromu, R_6 je atom vodíku,

alk je methylenová skupina, X je přímá vazba nebo 1,2-ethylenová skupina a Y je 1,2-ethylenová skupina, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



kde R₁ je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, R₂ a R₃ jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom chloru, fluoru, bromu, nižší alkoxy skupina nebo nižší alkylthioskupina, R₄ a R₅ jsou nezávisle na sobě atom chloru, atom fluoru, atom bromu, atom vodíku, nižší alkylová skupina, trifluormethylová skupina, nižší alkoxy skupina nebo nižší alkylthioskupina, R₆ je atom vodíku, R₇ je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina nebo zbytek -NH-W₁, kde W₁ je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu, nebo R₆ a R₇ spolu dohromady znamenají oxoskupinu, R₈ je aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina, karboxyskupina, (nižší)alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, N-(nižší)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina nebo zbytek -C(=O)-W₂, kde W₂ je přes aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu, alk₁ je nižší alkylenová skupina, alk₂ je přímá vazba nebo nižší alkylenová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná karboxyskupinou, (nižší)-alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-(nižší)-alkylkarbamoylovou skupinou, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinou nebo kyanoskupinou, X je přímá vazba nebo 1,2-ethylen-

lenová skupina a Y je přímá vazba, nižší alkylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina, a jejich soli.

Vynález se především týká sloučenin obecného vzorce Ia, kde R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom chloru, fluoru nebo bromu, R_4 je atom chloru, fluoru nebo bromu nebo nižší alkylthioskupina, R_5 je atom vodíku, R_6 je atom vodíku, R_7 je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina nebo zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny nebo jejího (nižší)alkylesteru, nebo R_6 a R_7 spolu dohromady znamenají oxoskupinu, R_8 je aminoskupina, karboxyskupina, (nižší)alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, N-(nižší)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylová skupina nebo zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny nebo jejího (nižší)alkylesteru, alk_1 je methylenová skupina, alk_2 je přímá vazba, methylenová skupina, 1-methylmethylenová skupina, 1,1-dimethylmethylenová skupina, 1-(karboxy- nebo (nižší)alkoxykarbonyl)methylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina, X je přímá vazba nebo 1,2-ethylenová skupina a Y je 1,2-ethylenová skupina, a jejich farmaceuticky přijatelných soli.

Vynález se dále týká především sloučenin obecného vzorce Ia, kde R_1 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyskupině a se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom chloru, fluoru nebo bromu, R_4 je vázán v para-poloze a znamená atom chloru, fluoru nebo bromu nebo nižší alkylthioskupinu, R_5 je atom vodíku, R_6 je atom vodíku, R_7 je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina nebo zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny vybraný ze skupiny zahrnující glutamovou kyseli-

nu, asparagovou kyselinu, glycin, alanin, valin, leucin a serin nebo jejího (nižší)alkylesteru, nebo R_6 a R_7 spolu dohromady znamenají oxoskupinu, R_8 je aminoskupina, karboxyskupina, (nižší)alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, N-(nižší)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di(nížší)alkylkarbamoylová skupina nebo zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny vybrané ze skupiny zahrnující glycin, alanin, valin, leucin a serin nebo jejího (nižší)alkylesteru, alk_1 je methylenová skupina, alk_2 je přímá vazba, methylenová skupina, 1,1-dimethylmethylenová skupina, 1-(karboxy- nebo (nižší)alkoxykarbonyl)methylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina, X je přímá vazba nebo 1,2-ethylenová skupina a Y je 1,2-ethylenová skupina, a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Vynález se týká zejména sloučenin obecného vzorce Ia, kde R_1 je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, 2-hydroxyethylová skupina nebo 2-isopropyloxyethylová skupina, R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina, atom chloru nebo fluoru, R_4 je vázán v para-poloze a znamená atom chloru nebo bromu, R_5 je atom vodíku, R_6 je atom vodíku, R_7 je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina nebo zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes gama-karboxyskupinu vázaný zbytek aminokyseliny L-glutamové kyseliny nebo jejího (nižší)alkylesteru, nebo R_6 a R_7 spolu dohromady znamenají oxoskupinu, R_8 je aminoskupina, karboxyskupina, (nižší)alkoxykarbonylová skupina nebo zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny glycinu nebo jeho (nižší)alkylesteru, alk_1 je methylenová skupina, alk_2 je přímá vazba, methylenová skupina, 1,1-dimethylmethylenová skupina, 1-(karboxy- nebo (nižší)alkoxykarbonyl)methylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina, X je přímá vazba nebo 1,2-ethylenová skupina a Y je 1,2-ethylenová skupina, a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Je-li ve sloučenině obecného vzorce Ia R_8 aminoskupina nebo nižší alkanoylaminoskupina, pak R_7 znamená s výhodou atom

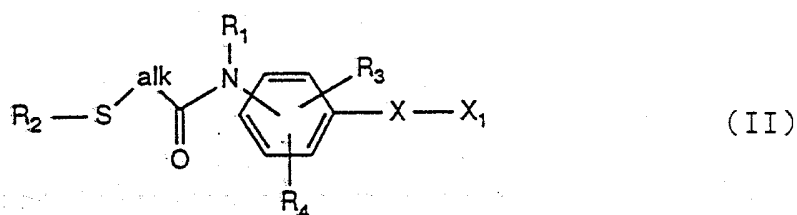
vodíku. Je-li ve sloučenině obecného vzorce Ia alk_2 přímá vazba, pak R_7 je s výhodou atom vodíku.

Ve všech výše uvedených skupinách sloučenin obecného vzorce Ia jsou vždy výhodné ty sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých R_7 je nižší alkanoylaminoskupina.

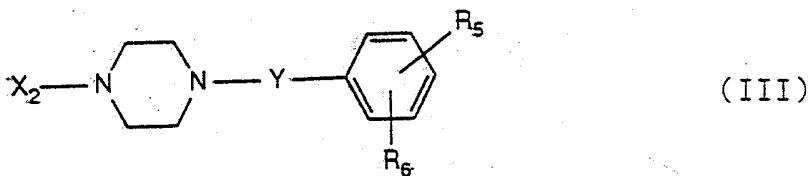
Vynález se také týká v příkladech jmenovitě uvedených sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, zejména jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, který též zahrnuje sloučeniny obecného vzorce Ia, se zakládá na známých metodách a například se vyznačuje tím, že

a) se sloučenina obecného vzorce II

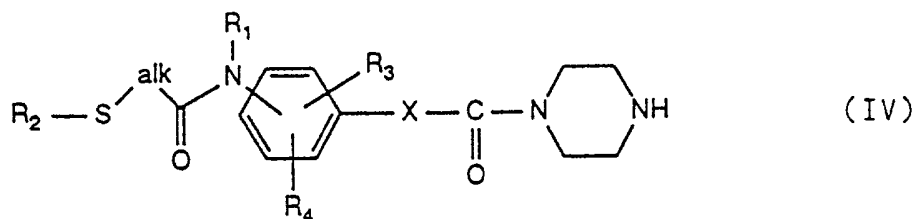


kde X_1 je karboxyskupina nebo reaktivní funkčně obměněná karboxyskupina, nebo její sůl, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

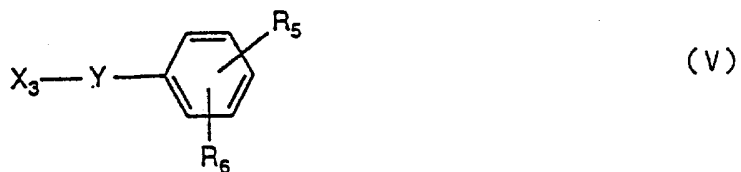


kde X_2 je atom vodíku nebo skupina chránící aminoskupinu, nebo

b) se sloučenina obecného vzorce IV

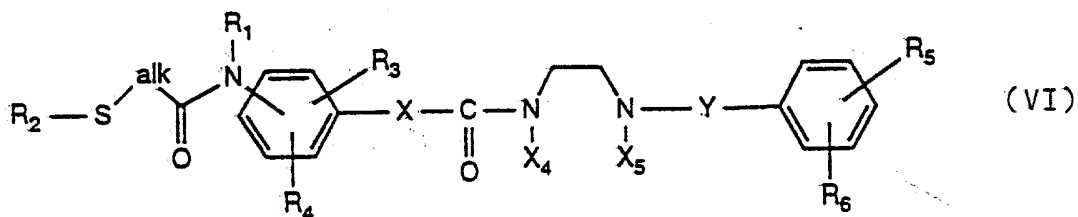


nebo její sůl, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



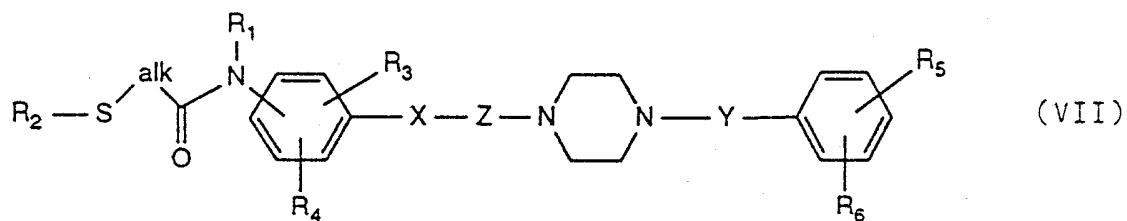
kde X_3 je hydroxyskupina nebo reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina,
nebo

c) se cyklisuje sloučenina obecného vzorce VI



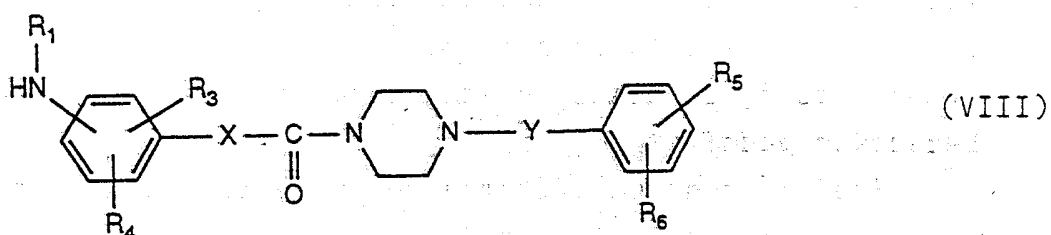
kde jeden ze substituentů X_4 a X_5 je atom vodíku a druhý je skupina vzorce VIa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-X_3$ a X_3 je hydroxyskupina nebo reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina,
nebo

d) se oxiduje sloučenina obecného vzorce VII



kde Z je skupina oxidovatelná na karbonylovou skupinu,
nebo

e) se acyluje sloučenina obecného vzorce VIII

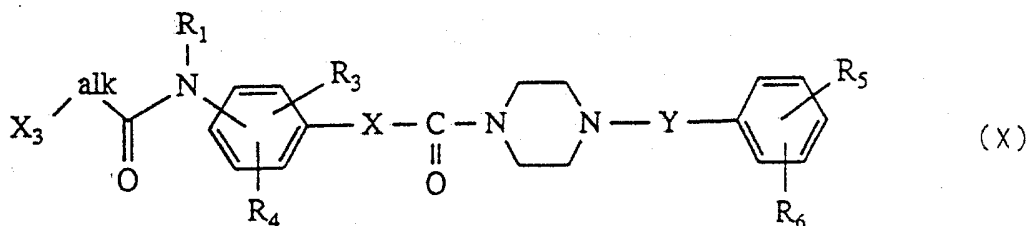


reakcí se sloučeninou obecného vzorce IX



kde Z₂ je karboxyskupina nebo její reaktivní derivát,
nebo

f) se sloučenina obecného vzorce X



kde X_3 je hydroxyskupina nebo reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina, nechá reagovat se sloučeninou vzorce R_2-SH ,

a potom se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I získaná postupem podle vynálezu nebo jinou cestou na jinou sloučeninu obecného vzorce I, tímto postupem získaná isomerní směs se rozdělí na složky, tímto postupem získaná volná sloučenina obecného vzorce I se převede na sůl a/nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu obecného vzorce I nebo na jinou sůl.

Výše popsané a rovněž dále popisované reakce se provádějí známým způsobem, například v nepřítomnosti nebo obvykle v přítomnosti vhodného rozpouštědla nebo ředidla nebo v jejich směsích, přičemž se pracuje podle potřeby za chlazení, při teplotě místnosti nebo za zahřívání, například v teplotním rozmezí od asi $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty varu reakčního prostředí, s výhodou od asi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, a v případě potřeby v uzavřené nádobě, za tlaku, v atmosféře inertního plynu a/nebo za bezvodých podmínek.

Basické centrum přítomné ve výchozích sloučeninách se může vyskytovat například ve formě adičních solí s kyselinami, například s kyselinami uvedenými výše v souvislosti se solemi sloučenin obecného vzorce I, zatímco výchozí sloučeniny obecného vzorce II, kde X_1 je karboxyskupina, mohou tvořit sole s basemi. Vhodné soli s basemi jsou například odpovídající soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, například sodné, draselné nebo hořečnaté soli, farmaceuticky přijatelné soli přechodových kovů, jako jsou soli se zinkem nebo s mědí, nebo soli s amoniakem nebo s organickými aminy, jako jsou cyklické aminy, jako jsou mono-, di-, popřípadě trihydroxyalkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyalkylalkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku v obou alkylových skupinách nebo polyhydroxyalkylaminy se 4 až 7 atomy uhlíku. Cyklické aminy jsou například morfolin, thiomorfolin, piperidin nebo pyrrolidin. Jako monoalkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku přicházejí například γ-úvahu/ ethylamin nebo terc.butylamin, jako dialkylaminy s 1 až 7 ato-

my uhlíku například diethylamin nebo diisopropylamin, jako trialkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku například trimethylamin nebo triethylamin. Odpovídajícími hydroxyalkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku jsou například mono-, di-, popřípadě triethanolamin a hydroxyalkylalkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku v každém z alkylových skupin například N,N-dimethylaminoethanol nebo N,N-diethylaminoethanol, dále glukosamin jako polyhydroxyalkylamin s 6 atomy uhlíku.

Reaktivní funkčně obměněnou karboxyskupinou X_1 je například esterifikovaná, v první řadě reaktivní esterifikovaná karboxyskupina, karboxyskupina ve formě anhydridu nebo karboxyskupina ve formě amidu.

Esterifikovaná karboxyskupina je například popřípadě substituovaná alkoxykarbonylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxykupině, jako ethoxykarbonylová skupina, s výhodou však reaktivní esterifikovaná karboxyskupina, příkladně popřípadě například alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou karbamoylovou skupinou dodatečně aktivovaná vinyloxykarbonylová skupina, jako 1-alkoxy(s 1 až 7 atomy uhlíku)-, například 1-ethoxyvinyloxykarbonylová skupina nebo 2-(N-alkyl(s 1 až 7 atomy uhlíku)karbamoyl)-, například 2-(N-ethylkarbamoyl)vinyloxykarbonylová skupina, jakož i popřípadě například nitroskupinou, halogenem, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylazoskupinou substituovaná fenoxycarbonylová skupina, popřípadě thiofenoxycarbonylová skupina, například 4-nitrofenoxycarbonyl, 2,4,5-trichlorfenoxycarbonyl, pentachlorfenoxycarbonyl, 4-methansulfonylfenoxycarbonyl, 4-fenylazofenoxycarbonyl, thiofenoxycarbonyl nebo 4-nitrothiofenoxycarbonyl a rovněž tak aktivovaná, například kyanoskupinou nebo dále popřípadě esterifikovanou karboxyskupinou substituovaná methoxykarbonylová skupina, zejména kyanomethoxykarbonyl. Reaktivní esterifikovanou karboxyskupinou může být rovněž 1,1- nebo 1,3-disubstituovaný 2-isoureidokarbonyl, jako 1,1-di(nižší)alkyl-, 1,1-diaryl- nebo 1,1-diarylalkyl(1 až 7 atomů uhlíku)-2-isoureidokarbonyl, například

1,1-diethyl-2-isou Reidokarbonyl, 1,1-difenyl-2-isou Reidokarbonyl nebo 1,1-dibenzyl-2-isou Reidokarbonyl, nebo 1,3-dicykloalkyl-2-isou Reidokarbonyl, například 1,3-dicyklohexyl-2-ureidokarbonyl, nebo N-alkylen(s 2 až 7 atomy uhlíku)aminooxykarbonyl, jako N-piperidinyloxykarbonyl, jakož i N-imidooxykarbonyl, například N-sukcinimidooxykarbonyl nebo N-ftalimidooxykarbonyl.

Jako karboxyskupina ve formě anhydridu přichází v úvahu například popřípadě rozvětvená alkoxykarbonyloxykarbonylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxyskupině, jako ethoxykarbonyloxykarbonyl nebo isobutyloxykarbonyloxykarbonyl, halogenkarbonyl, jako chlorkarbonyl, azidokarbonyl, halogenfosforyloxykarbonyl, jako dichlorfosforyloxykarbonyl, nebo popřípadě halogenem nebo arylovou skupinou substituovaný alkanoyloxykarbonyl s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylu, jako pivaloyloxykarbonyl, trifluoracetyloxykarbonyl nebo fenylacetoxykarbonyl.

Jako reaktivní karboxyskupina ve formě amidu přichází v úvahu například popřípadě například alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovaný 1-imidazolylkarbonyl nebo 1-pyrazolylkarbonyl, jako 3,5-dimethylpyrazolylkarbonyl.

Jako skupinu chránící aminoskupinu X_2 lze například uvést acylovou skupinu, jako alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku, například formyl nebo acetyl, halogenkarbonyl, jako chlorkarbonyl, dále popřípadě substituovaný arylsulfonyl nebo heteroarylsulfonyl, jako 2-pyridylsulfonyl nebo 2-nitrofenylsulfonyl.

V rámci zde popisovaného způsobu znamená reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina, například X_3 , pokud není uvedeno jinak, zejména hydroxyskupinu esterifikovanou silnou anorganickou kyselinou nebo organickou sulfonovou kyselinou, například halogen, jako chlor, brom nebo jod, sulfonyloxyskupinu, jako hydroxysulfonyloxyskupinu, halogensulfonyloxyskupinu, například fluorsulfonyloxyskupinu, popřípadě například halogenem substituovanou alkansulfonyloxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, například methansulfonyloxyskupinu nebo trifluormethan-

sulfonyloxyskupinu, cykloalkansulfonyloxyskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, například cyklohexansulfonyloxyskupinu, nebo popřípadě například alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou benzensulfonyloxyskupinu, například p-bromfenylsulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu.

Používají-li se při zde popsaných reakcích například base, pak přicházejí v úvahu, pokud není uvedeno jinak, například hydroxidy, hydridy, amidy, alkoxidy, karbonáty, trifenylmethylidy, dialkylamidy s 1 až 7 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, aminoalkylamidy s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkylsilylamidy s 1 až 7 atomy uhlíku alkalických kovů, nafylaminy, alkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku, basické heterocykly, hydroxid amonný, dále karbocyklické aminy. Jako příklady lze jmenovat hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydrid sodný, amid sodný, ethoxid sodný, terc.butoxid draselný, uhličitán draselný, trifenylmethylid lithný, diisopropylamid lithný, 3-(aminopropyl)amid draselný, bis-(trimethylsilyl)amid draselný, dimethylaminonaftalen, diethylamin nebo triethylamin, pyridin, benzyltrimethylamoniumhydroxid, 1,5-diazabicyklo/4,3,0/-non-5-en (DBN), jakož i 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU).

Varianta a) :

N-acylace podle vynálezu se provádí známým způsobem, popřípadě v přítomnosti zejména basického kondensačního činidla. Jako base přicházejí v úvahu ty, které byly uvedeny výše. Často je také dostačující basicita sloučeniny obecného vzorce III.

Je-li X_1 karboxyskupina, pak se například nejdříve připraví amoniové soli, které se mohou dehydratovat zahřátím nebo působením vhodného dehydratačního činidla (jako kondensačního činidla), jako jsou karbodiimidy, například N,N'-di(nižší)alkylkarbodiimid nebo N,N'-dicykloalkylkarbodiimid, jako N,N'-diethylkarbodiimid, N,N'-diisopropylkarbodiimid nebo N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, s výhodou za přídavku N-hydro-

xysukcinimidu nebo popřípadě například halogenem, nižší alkoxykupinou nebo nižší alkylovou skupinou substituovaného 1-hydroxybenzotriazolu nebo N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboxamidu, jakož i N,N-karbonyldiimidazolu. S karbodiimidy lze také intermediárně připravit například odpovídající 1-isoureido-karboxylové sloučeniny. Jako vodu vážící kondensační činidla lze dále použít N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, fosforylkyanamidy, popřípadě fosforylazidy, jako diethylfosforylkyanamid nebo difenylfosforylazid, trifenylfosfindisulfid nebo 1-(nižší)alkyl-2-halogenpiperidiniumhalogenid, jako 1-methyl-2-chlorpyridiniumjodid.

Sloučeniny použité při této variantě způsobu jako výchozí látky jsou částečně známé, popřípadě je lze připravit známými způsoby.

Při přípravě sloučenin obecného vzorce II, kde X_1 je popřípadě substituovaná alkoxykarboxylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxykupině, se obvykle vychází z volné kyseliny (X_1 je karboxyskupina) nebo z anhydridu kyseliny (X_1 je například halogenkarboxylová skupina) a ty se nechají reagovat s odpovídajícím alkoholem, popřípadě použitým v reaktivní formě, například s alkylhalogenidem s 1 až 7 atomy uhlíku. Přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde X_1 je popřípadě dodatečně aktivovaná vinyloxykarboxylová skupina, lze provádět například přeesterifikací alkylesteru s 1 až 7 atomy uhlíku vinylacetátem (metoda aktivovaného vinylesteru), reakcí volné kyseliny sloučeniny obecného vzorce II s (nižší)alkoxyacetylenem (například ethoxyacetylenová metoda) nebo analogicky Woodwardovou metodou s 1,2-oxazoliiovou solí. Sloučeniny obecného vzorce II, které obsahují popřípadě substituované fenoxycarboxylové skupiny, popřípadě thiofenoxycarboxylové skupiny, lze například připravit z volné kyseliny karbodiimidovou metodou reakcí s odpovídajícím fenolem, popřípadě thiofenolem. Rovněž tak za použití volné kyseliny sloučeniny obecného vzorce II jako výchozí látky lze připravit sloučeniny obecného vzorce II, kde X_1 je aktivovaná methoxykarboxylová skupina, popřípadě 1,1-

nebo 1,3-disubstituovaná 2-isoureidokarbonylová skupina, například reakcí s halogenacetonitrilem, jako chloracetonitrilem (kyanmethylesterová metoda), popřípadě s karbodiimidem nebo kyanamidem (karbodiimidová metoda nebo kyanamidová metoda). Přípravu N-alkylen(s 2 až 7 atomy uhlíku)aminooxykarbonylových, popřípadě N-imidooxykarbonylových sloučenin obecného vzorce II lze například provádět za použití volných kyselin obecného vzorce II z odpovídajících N-hydroxysloučenin pomocí karbidiimidů metodou aktivovaného N-hydroxyesteru. Při přípravě sloučenin obecného vzorce II, kde X_1 je popřípadě rozvětvená alkoxykarbonyloxykarbonylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxy skupině, halogenfosforyloxykarbonylová skupina, popřípadě substituovaná alkanoyloxykarbonylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylskupině, lze například vycházet z volných kyselin obecného vzorce II, které se například nechají reagovat s odpovídajícím halogenidem, jako je popřípadě substituovaný halogenid alkyluhličitě kyseliny s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové skupině (metoda smíšeného O-anhydridu kyseliny uhličitě), fosforoxyhalogenidem (například fosforoxychloridová metoda) nebo popřípadě substituovaným alkanoylhalogenidem s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylskupině (metoda smíšeného halogenidu karboxylové kyseliny). Azidokarbonylové sloučeniny obecného vzorce II lze například připravit reakcí odpovídajícího hydrazidu s kyselinou dusitou (azidová metoda). Při přípravě sloučenin obecného vzorce II, kde X_1 je popřípadě substituovaná 1-imidazolylkarbonylová skupina, popřípadě 1-pyrazolylkarbonylová skupina, se nechá reagovat volná kyselina obecného vzorce II například s di-(1-imidazolyl)karbonylem (imidazolidová metoda), popřípadě s odpovídajícím hydrazidem, například s odpovídajícím 1,3-diketonem (pyrazolidová metoda).

Varianta b) :

Zbytek X_3 znamená zejména reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu, například halogen, jako je chlor.

N-alkylace podle vynálezu se provádí známým způsobem, popřípadě v přítomnosti base, například jak jsou uvedeny výše.

Sloučeniny použité při této variantě způsobu jako výchozí látky jsou částečně známé nebo je lze připravit známými způsoby.

Tak například výchozí sloučenina obecného vzorce IV se může připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl, kde X_1 je karboxyskupina nebo reaktivní funkčně obměněná karboxyskupina, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IVa

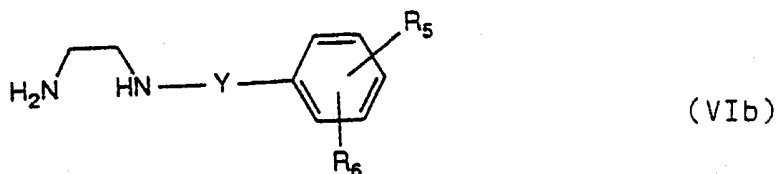


nebo s její solí, kde Z_1 je atom vodíku nebo skupina chránící aminoskupinu, jako je benzylová skupina, způsobem popsaným u varianty a) a popřípadě se skupina chránící aminoskupinu, například benzylová skupina, odštěpí obvyklou hydrogenolysou. Varianta c) :

Cyklisace podle vynálezu (intramolekulární N-alkylace) se provádí známým způsobem, popřípadě v přítomnosti zejména basického kondensačního činidla. Jako base lze použít například base uvedené výše.

X_3 znamená zejména reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu, s výhodou halogen, jako chlor.

Výchozí sloučeniny lze připravit známým způsobem. Například se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II nebo její soli, kde X_1 je karboxyskupina nebo reaktivní funkčně obměněná karboxyskupina, a ta se nechá nejdříve reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIb



analogicky podle varianty a). V dalším reakčním stupni se nechá získaná sloučenina reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIc



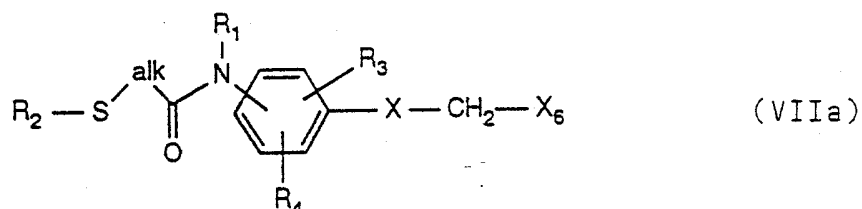
za N-alkylačních podmínek podle varianty b).

Varianta d) :

Skupina Z oxidovatelná na skupinu -CO- je především skupina -CH₂-.

Oxidace odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII se provádí pomocí vhodného oxidačního činidla, přičemž se použije s výhodou popřípadě například fenylovým zbytkem substituovaný tetraalkylamoniumpermanganát s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, především benzyltriethylamoniumpermanganát.

Výchozí sloučenina obecného vzorce VII se připraví známým způsobem. Například se vychází ze sloučeniny obecného vzorce III, kde X₂ je atom vodíku, a ta se nechá reagovat za N-alkylačních podmínek popsaných u varianty b) se sloučeninou obecného vzorce VIIa



kde X₆ je hydroxyskupina nebo především reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina, zejména halogen, jako chlor nebo brom.
Varianta e) :

Reaktivní derivát karboxyskupiny je například halogenid kyseliny nebo anhydrid kyseliny nebo jeden z výše uvedených reaktivních esterifikovaných karboxyderivátů.

Zavádění acylového zbytku podle varianty e) (N-acylace) se provádí obvyklým způsobem /viz také varianta a)/, popřípadě v přítomnosti zejména basického kondensačního činidla.

Jako base přicházejí například v úvahu ty, které byly uvedeny výše.

Varianta f) :

Varianta f) se týká známé S-alkylace merkaptanů. Při této reakci se popřípadě přidává base, například vodný roztok amoniaku nebo jiná base uvedená výše.

Jestliže se při reakci podle varianty f) použije jako sloučenina vzorce R_2-SH například L-glutathion nebo jeho derivát, pak se může místo base použít odpovídající enzym, například glutathion-S-transferasa.

Sloučeniny získané postupem podle vynálezu nebo jiným způsobem lze převést známým způsobem na jiné sloučeniny podle vynálezu, například známými reakcemi, jako je zmýdelnění esterů na karboxylové kyseliny, esterifikace karboxylových kyselin nebo N-alkylace nebo N-acylace aminoskupin.

Získané soli je možno známým způsobem převést na volné sloučeniny, například reakcí s basí, jako je hydroxid alkalického kovu, uhličitán kovu nebo hydrogenuhličitán kovu nebo amoniak, nebo s jinou výše uvedenou solitvornou basí, popřípadě s kyselinou, jako je minerální kyselina, například kyselina chlorovodíková, nebo s jinou výše uvedenou solitvornou kyselinou.

Získané soli je možno známým způsobem převést na jiné soli, adiční soli s kyselinami například reakcí s vhodnou solí kovu, jako je sodná, barnatá nebo stříbrná sůl, s jinou kyselinou ve vhodném rozpouštědle, ve kterém je tvořící se anorganická sůl nerozpustná a proto se vylučuje z reakční směsi, a soli s basemi uvolněním volných kyselin a novou tvorbou soli.

Sloučeniny obecného vzorce I, včetně jejich solí, lze také získat ve formě hydrátů nebo solvátů s rozpouštědly, použitými ke krystalisaci.

Vzhledem k úzkému vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí se v předchozím a v následujícím popisu pod volnými sloučeninami a jejich solemi rozumí

obdobně a účelně popřípadě také odpovídající soli, popřípadě volné sloučeniny.

Vynález se také týká těch provedení postupu, při kterých se vychází ze sloučenin získaných v některém stupni postupu jako meziprodukty a provedou se zbývající stupně postupu nebo se použije výchozí sloučenina ve formě soli nebo zejména ta sloučenina, která se za reakčních podmínek tvoří.

Nové výchozí sloučeniny, které byly speciálně pro přípravu sloučenin podle vynálezu nalezeny, zejména ty, které byly na počátku vybrány jako výhodné výchozí sloučeniny pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, způsob jejich přípravy a jejich použití jako meziproduktů tvoří rovněž podstatu vynálezu.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mohou nalézt použití například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují terapeuticky účinné množství účinné látky, popřípadě spolu s anorganickými nebo organickými, pevnými nebo kapalnými, farmaceuticky použitelnými nosiči, přičemž tyto přípravky jsou vhodné pro enterální, například orální nebo parenterální podávání. Tak se používají tablety nebo želatinové kapsle, které obsahují účinnou látku spolu s ředidly, například s laktosou, dextrosou, sacharosou, mannitem, sorbitem, celulosou a/nebo mazadly, například s křemelinou, mastkem, kyselinou stearovou nebo jejími solemi, jako je stearát hořečnatý nebo stearát vápenatý, a/nebo s polyethylenglykolem. Tablety mohou obsahovat rovněž pojiva, například magnesiumaluminiumsilikát, škroby, jako je kukuřičný škrob, pšeničný škrob, rýžový škrob nebo maniokový škrob, želatinu, tragant, methylcelulosu, sodnou sůl karboxymethylcelulose a/nebo polyvinylpyrrolidon, a popřípadě desintegrační činidla, například škroby, agar, alginovou kyselinu nebo její soli, například alginát sodný, a/nebo šumicí směsi, nebo absorpční činidla, barviva, chuťové látky a sladidla. Dále je možno nové sloučeniny obecného vzorce I použít například ve formě parenterálně aplikovatelných přípravků nebo infusních roztoků. Tyto roztoky jsou s výhodou isotonické vodné roztoky nebo suspense, které je možno napří-

klad v případě lyofilisovaných přípravků, které obsahují účinnou látku samotnou nebo spolu s nosičem, například s mannitem, připravit před použitím. Farmaceutické přípravky mohou být sterilisovány a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, například konzervační činidla, stabilisátory, síťovací a/nebo emulgační činidla, látky usnadňující rozpouštění, soli pro regulaci osmotického tlaku a/nebo pufrů. Tyto farmaceutické přípravky mohou popřípadě obsahovat další farmakologicky účinné látky a připravují se známým způsobem, například obvyklými mísícími, granulačními, dražovacími, rozpouštěcími nebo lyofilizačními postupy. Tyto přípravky obsahují asi 0,1 % až 100 %, zejména od asi 1 % do asi 50 %, u lyofilisátů až asi 100 %, účinné látky.

Vynález se rovněž týká použití sloučenin obecného vzorce I, s výhodou ve formě farmaceutických přípravků. Dávkování je závislé na různých faktorech, jako je způsob aplikace, druh onemocnění, stáří a/nebo individuální stav pacienta. Denní upotřebitelná dávka je při orální aplikaci mezi asi 0,25 a asi 10 mg/kg a u teplokrevných při tělesné hmotnosti asi 70 kg je s výhodou mezi asi 20 mg a asi 500 mg.

Následující příklady slouží pro ilustraci vynálezu. Teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia, tlaky v pascálech. Výraz ether znamená diethylether. Zkratka (BOC)₂O znamená di-terc.butyl-dikarbonát.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(-)-1-|4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkaptocetyl)-amino/-benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)-ethyl/-piperazin-dihydrochlorid-trihydrát

2 g 1-|4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-chloracetyl-amino/-benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochloridu,

teploty tání 146 až 147 °, (viz EP-A-524 146, příklady 3 a 2) se suspenduje v 50 ml vody. Přidá se 3,16 g hydrochloridu methylesteru L-cysteinu (firma Fluka) a nakonec 20 ml etheru. Za míchání se potom přidají 2 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku. Vznikne emulze o pH asi 10. Během krátké doby se vytvoří zřetelné vrstvy. Po dvouhodinovém intenzivním míchání se dvoufázová reakční směs zředí etherem, organická fáze se oddělí a promyje vodou, vysuší a odpaří. Olejovitá látka se smísí s etherickým roztokem kyseliny chlorovodíkové a překrystaluje se ze směsi dichlormethanu a etheru. Získá se sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 125 až 127 °, $\alpha_D^{25} = -14,8^\circ$ (c = 4,94 %, methanol).

Vhodnou hydrolysou esteru z příkladu 1 obvyklým způsobem, například reakcí v kyselém prostředí, se získá následující kyselina :

(a) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-aminoethylmerkaptacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/-piperazin.

Použije-li se při způsobu podle příkladu 1 místo methylesteru L-cysteinu odpovídající jiný ester L-cysteinu, získají se následující estery :

(b) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-aminoethylmerkaptacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin. Jeho dihydrochlorid-monohydrát má teplotu tání 123 až 126 ° a $\alpha_D^{25} = -16,5^\circ$ (c = 0,606 %, methanol).

(c) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-n-propyloxykarbonyl-2-aminoethylmerkaptacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(d) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-isopropyloxykarbonyl-2-aminoethylmerkaptacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(e) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-n-butyloxykarbonyl-2-aminoethylmerkaptacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(f) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-sek.butyloxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(g) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-isobutyloxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(h) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-terc.butyloxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

Estery 1(b) až 1(h) lze také dále získat esterifikací kyseliny podle příkladu 1(a) vhodným způsobem, například reakcí s odpovídajícím alkanolem.

Příklad 2

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s N-acetyl-3-merkpto-D-valinem (= N-acetyl-D-penicillamin), přičemž se získá 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-N'-acetylamino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Použijí-li se při postupu podle příkladu 2 místo N-acetyl-3-merkpto-D-valinu odpovídající alkylestery, připraví se následující estery :

(a) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-N'-acetylamino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(b) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-N'-acetylamino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

Estery 2(a) a 2(b) lze také dále získat esterifikací kyseliny podle příkladu 2 vhodným způsobem, například reakcí s odpovídajícím alkanolem.

Příklad 3

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s 3-merkapt-DL-valinem (= DL-penicillamin), přičemž se získá (±)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-karboxy-2-amino-1,1-dimethylethylmerkapt-acetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Použijí-li se při postupu podle příkladu 3 místo 3-merkapt-DL-valinu odpovídající alkylestery, připraví se následující estery :

(a) (±)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-methoxykarbonyl-2-amino-1,1-dimethylethylmerkaptacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(b) (±)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-ethoxykarbonyl-2-amino-1,1-dimethylethylmerkaptacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Estery 3(a) a 3(b) lze také dále získat esterifikací kyseliny podle příkladu 3 vhodným způsobem, například reakcí s odpovídajícím alkanolem.

Příklad 4

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s DL-2-merkaptojantarovou kyselinou (= DL-thiojablečná kyselina), přičemž se získá (±)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(1,2-dikarboxyethyl-merkaptacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Použijí-li se při postupu podle příkladu 4 místo DL-2-merkaptojantarové kyseliny odpovídající dialkylestery, připraví se následující estery :

(a) (\pm)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(1,2-dimethoxykarbo-
nylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)-
ethyl/piperazin

(b) (\pm)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(1,2-diethoxykarbo-
nylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)-
ethyl/piperazin.

Estery 4(a) a 4(b) lze také dále získat esterifikací di-
karboxylové kyseliny podle příkladu 4 vhodným způsobem, na-
příklad reakcí s odpovídajícím alkanolem.

Příklad 5

Analogicky podle příkladu 1 se nechají reagovat 2,0 g
1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamo/benzoyl|-4-
/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu (uvolněného z odpovídající-
ho hydrochloridu reakcí se směsí vodného roztoku amoniaku a
methylenchloridu) s 0,571 g N-acetyl-L-cysteinu, přičemž se
získá 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-N'-
acetylamoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlor-
fenyl)ethyl/piperazin. Jeho hydrochlorid-hexahydrát má teplo-
tu tání 132 až 135 ° a $\alpha_D^{25} = -12,5^\circ$ (c = 1,095 %, metha-
nol).

Použijí-li se při postupu podle příkladu 5 místo N-ace-
tyl-L-cysteinu odpovídající alkylestery, připraví se násle-
dující estery :

(a) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-
2-N'-acetylamoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-
chlorfenyl)ethyl/piperazin

(b) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-
2-N'-acetylamoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-
chlorfenyl)ethyl/piperazin

(c) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-n-propyloxykar-
bonyl-2-N'-acetylamoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-
/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(d) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-isopropyloxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(e) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-n-butyloxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(f) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-sek.butyloxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(g) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-isobutyloxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(h) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-terc.butyloxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Estery 5(a) až 5(h) lze také dále získat esterifikací kyseliny podle příkladu 5 vhodným způsobem, například reakcí s odpovídajícím alkanolem.

Příklad 6

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1,0 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu (uvolněného z odpovídajícího hydrochloridu reakcí se směsí vodného roztoku amoniaku a methylenchloridu) s 0,24 g methylesteru 3-merkptopropionové kyseliny, přičemž se získá 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-methoxykarbonylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin. Jeho hydrochlorid-monohydrát má teplotu tání 91 až 94 °.

Vhodnou hydrolysou esteru z příkladu 6 obvyklým způsobem, například reakcí v kyselém prostředí, se získá následující kyselina :

(a) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-karboxyethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

Příklad 7

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s 3-merkpto-2-oxopropionovou kyselinou (= merkptopyrohroznová kyselina), přičemž se získá 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-karboxy-2-oxoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Použije-li se při postupu podle příkladu 7 místo 3-merkpto-2-oxopropionové kyseliny odpovídající alkylester, získají se následující estery :

(a) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-methoxykarbonyl-2-oxoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(b) 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-ethoxykarbonyl-2-oxoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

Estery 7(a) a 7(b) lze dále také získat esterifikací kyseliny podle příkladu 7 vhodným způsobem, například reakcí s odpovídajícím alkanolem.

Příklad 8

1 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochloridu, teploty tání 146 až 147 ° se suspenduje v 40 ml vody. Potom se přidá 20 ml etheru, přičemž se hydrochlorid téměř úplně rozpustí. Potom se přidá 0,4 g L-glutathionu (redukováná forma, firmy Fluka) /= gama-L-glutamyl-L-cysteinylglycin/. A nakonec se přidá 1 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku. Vznikne mléčná emulze o pH asi 12. Během krátké doby se vytvoří zřetelné vrstvy. Po 14hodinovém intenzivním míchání za stálého přivádění proudu dusíku se dvoufázová reakční směs zředí etherem. Organická fáze se oddělí a promyje se vodou,

vysuší a odpaří. Sklovitá látka se rozmíchá s 10 ml methanolu a získaný roztok se zředí 150 ml acetonu. Vysráží se chuchvalcovitá látka. Po oddekantování se tato látka smísí s 30 ml acetonu a míchá se za zahřívání. Získá se krystalická látka a ta se odsaje. Touto látkou je 1-||4-|N-(2-isopropoxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gama-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin, teploty tání 126 až 129 °. Tato látka se vysuší, rozpustí v methanolu a znovu se vysráží přidáním etheru. Získá se tak produkt o teplotě tání 168 až 173 °.

Příklad 9

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-chloracetylamo/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s DL-homocysteinem (= 2-amino-4-merkptomáselná kyselina), přičemž se získá (±)-1-|4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-(3-karboxy-3-aminopropylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Použije-li se při postupu podle příkladu 9 místo DL-homocysteinu odpovídající alkylester, získají se následující estery :

(a) (±)-1-|4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-(3-methoxykarbonyl-3-aminopropylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(b) (±)-1-|4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-(3-ethoxykarbonyl-3-aminopropylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

Estery 9(a) a 9(b) lze dále také získat esterifikací kyseliny podle příkladu 9 známým způsobem, například reakcí s odpovídajícím alkanolem.

Příklad 10

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1,6 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin (uvolněný z odpovídajícího hydrochloridu reakcí se směsí vodného roztoku amoniaku a methylenchloridu) s 0,55 g L-cysteinyglycinu, přičemž se získá 1-||-4-|-N-(2-isopropyloxyethyl)-N-///2R/-/N'-karboxymethyl)-karbamoyl/-2-aminoethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin. Jeho hemihydrát má teplotu tání 85 až 87 ° a $\alpha_D^{25} = -1,5^\circ$ (c = 0,545 %, methanol).

Příklad 10a

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s gama-L-glutamyl-L-cysteinem, přičemž se získá 1-||-4-|-N-(2-isopropyloxyethyl)-N-///2R/-2-karboxy-2-/N'-gama-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Příklad 11

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid smethylesterem D-cysteinu, přičemž se získá (+)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2S/-2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/-benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Příklad 12

Analogicky podle příkladu 1 se nechají reagovat 2,0 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu (uvolněného z odpovídajícího hydrochloridu reakcí se směsí vodného roztoku amoniaku a methylenchloridu) s 1,29 g N-acetyl-L-glutathionu (redukovaná forma)/= gama-N-acetyl-L-glutamyl-L-cysteinyglycin/, přičemž se získá 1-||-4-|-N-(2-isopropyloxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gama-N''''-acetyl-L-gluta-

myl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin. Jeho trihydrát má teplotu tání 149 až 152 ° a $\alpha_D^{25} = -23,5^\circ$ (c = 0,498 %, methanol).

Příklad 13

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s methylesterem 2-merkptooctové kyseliny, přičemž se získá 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(methoxykarbonyl-methylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Příklad 14

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s 4-merkptomáseľnou kyselinou, přičemž se získá 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(3-karboxypropylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Příklad 15

Analogicky podle příkladu 1 se nechá reagovat 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid s cysteaminem (= 2-merkptoethylamin), přičemž se získá 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Příklad 16

Použijí-li se v příkladech 1 až 15 místo opticky aktivních výchozích sloučenin v L-formě jejich D-formy nebo race-

máty, získají se odpovídající enantiomery, popřípadě racemáty sloučenin uvedených v těchto příkladech.

Příklad 17

Použijí-li se v příkladech 1 až 15 místo opticky aktivních výchozích sloučenin v D-formě jejich L-formy nebo racemáty, získají se odpovídající enantiomery, popřípadě racemáty sloučenin uvedených v těchto příkladech.

Příklad 18

Použijí-li se v příkladech 1 až 15 místo racemických výchozích sloučenin jejich L-formy nebo D-formy, získají se odpovídající optické antipody sloučenin uvedených v těchto příkladech.

Příklad 19

Použije-li se v příkladech 1 až 18 jako výchozí sloučenina 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin místo 1-|4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochloridu, získají se analogickým způsobem následující sloučeniny :

(a) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(b) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(c) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

- (d) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-N'-acetyl-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethylpiperazin
- (e) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-N'-acetylamino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (f) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-N'-acetylamino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (g) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-karboxy-2-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)-ethyl/piperazin
- (h) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-methoxykarbonyl-2-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (i) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-ethoxykarbonyl-2-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (j) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(1,2-dikarboxyethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl)piperazin
- (k) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(1,2-dimethoxykarbonyl-ethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/-piperazin
- (l) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(1,2-diethoxykarbonyl-ethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/-piperazin
- (m) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-N'-acetyl-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)-ethyl/piperazin
- (n) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (o) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(p) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-methoxykarbonylethylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(q) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-karboxyethylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(r) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-karboxy-2-oxoethylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(s) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-methoxykarbonyl-2-oxoethylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(t) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-ethoxykarbonyl-2-oxoethylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(u) 1-||4-|N-(2-hydroxyethyl)-N-///2R/-/N'-(karboxymethyl)-karbamoyl/-2-/N''-gama-L-glutamyl)amino/ethylmerkaptocetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin, jehož dihydrochlorid-monohydrát má teplotu tání 140 až 143 ° a $\alpha_D^{25} = -13,3^\circ$ (c = 0,768 %, methanol)

(v) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(3-karboxy-3-aminopropylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(w) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(3-methoxykarbonyl-3-aminopropylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(x) (±)-1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(3-ethoxykarbonyl-3-aminopropylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(y) 1-||4-|N-(2-hydroxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)-karbamoyl/-2-aminoethylmerkaptocetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(z) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(/2S/-2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkaptocetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

(aa) 1-||4-|N-(2-hydroxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)-karbamoyl/-2-/N''-(gama-N'''-acetyl-L-glutamyl)amino/ethylmerkaptocetyl//amino|-benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

- (ab) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(methoxykarbonylmethylmerkapt-acetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
(ac) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(3-karboxypropylmerkapt-acetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
(ad) 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-aminoethylmerkapt-acetyl)-amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Výchozí sloučeniny se připraví následujícím způsobem :
Výchozí sloučenina : 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-chloracetyl-amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

4,9 g 1-|4-/N-(2-chloracetoxylethyl)-N-chloracetyl-amino/-benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu se rozpustí v 30 ml ethanolu, smísí se s 30 ml vody a asi 2,5 ml koncentrovaného amoniaku se upraví pH na 9,5. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se ethanol odstraní za sníženého tlaku a vodný roztok se vytřepe methylenchloridem, vysuší se a odpaří. Tmavý olej se chromatografuje na 150 g silikagelu a eluuje se směsí methylenchloridu a methanolu 100 : 4 a produkt se překrystaluje ze směsi isopropanolu a etheru. Získaná sloučenina uvedená v názvu má teplotu tání 123 až 125 °.

Výchozí sloučenina se připraví následujícím způsobem :
6 g 1-(4-aminobenzoyl)-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu (viz EP-A-489 690, příklad 3), 2,4 g 2-bromethanolu a 0,6 g 4-dimethylaminopyridinu se suspenďují v 80 ml isopropanolu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 22 hodin, načež se odpaří a rozdělí se mezi methylenchlorid a 1N hydroxid sodný. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří. Olejovitá látka se chromatografuje na 150 g silikagelu a eluuje se směsí methylenchloridu a methanolu (100 : 4 a 100 : 5). Získá se 1-|4-N-(2-hydroxyethyl)amino/benzoyl/-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin, teploty tání 94 až 95 °.

3,4 g 1-/4-N-(2-hydroxyethyl)amino/benzoyl-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu se rozpustí v 80 ml methylenchloridu a smísí se s 2,4 g Hünigovy base (= N-ethyl-diisopropylamin). Potom se v průběhu 30 minut přikape roztok 2,1 g chloracetyl-

chloridu v 15 ml methylenchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,5 hodiny a tmavý roztok se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší se a odpaří. Získá se olejovitý 1-[4-/N-(2-chloracetoxyethyl)-N-chloracetyl-amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin, který se použije dále bez čištění.

Výchozí sloučenina, a to 1-[4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-chloracetyl-amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin působí stejně jako sloučeniny obecného vzorce I inhibičně na biosyntesu interleukinu-1 a může se proto použít stejně jako sloučeniny obecného vzorce I k léčení výše uvedených onemocnění. Proto také tvoří tato sloučenina, včetně svých solí, farmaceutické přípravky, které tuto sloučeninu obsahují, jakož i její použití a způsob její přípravy další součást předloženého vynálezu.

Příklad 20

Použije-li se v příkladech 1 až 18 jako výchozí sloučenina 1-(4-chloracetylaminobenzoyl)-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin místo 1-[4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-chloracetyl-amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochloridu, získají se analogickým způsobem následující sloučeniny :

- (a) 1-[4-/N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (b) 1-[4-/N-(/2R/-2-karboxy-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (c) 1-[4-/N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (d) 1-[4-/N-(/2R/-2-karboxy-2-N'-acetyl-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (e) 1-[4-/N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-N'-acetyl-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

- (f) 1-|4-/N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-N'-acetylamino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)-ethyl/piperazin
- (g) (±)-1-|4-/N-(2-karboxy-2-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (h) (±)-1-|4-/N-(2-methoxykarbonyl-2-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (i) (±)-1-|4-/N-(2-ethoxykarbonyl-2-amino-1,1-dimethylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (j) (±)-1-|4-/N-(1,2-dikarboxyethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (k) (±)-1-|4-/N-(1,2-dimethoxykarbonylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (l) (±)-1-|4-/N-(1,2-diethoxykarbonylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (m) 1-|4-/N-(/2R/-2-karboxy-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (n) 1-|4-/N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (o) 1-|4-/N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-N'-acetylaminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (p) 1-|4-/N-(2-methoxykarbonylethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (q) 1-|4-/N-(2-karboxyethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (r) 1-|4-/N-(2-karboxy-2-oxoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (s) 1-|4-/N-(2-methoxykarbonyl-2-oxoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (t) 1-|4-/N-(2-ethoxykarbonyl-2-oxoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin

- (u) 1-||4-|N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gama-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (v) (±)-1-|4-/N-(3-karboxy-3-aminopropylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (w) (±)-1-|4-/N-(3-methoxykarbonyl-3-aminopropylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (x) (±)-1-|4-/N-(3-ethoxykarbonyl-3-aminopropylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (y) 1-||4-|N-///2R/-2-/N'-karboxymethyl)karbamoyl/-2-aminoethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)-ethyl/piperazin
- (z) 1-|4-/N-(/2S/-2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (aa) 1-||4-|N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)karbamoyl/-2-N''-(gama-N'''-acetyl-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (ab) 1-|4-/N-(methoxykarbonylmethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (ac) 1-|4-/N-(3-karboxypropylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin
- (ad) 1-|4-/N-(2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin.

Výchozí sloučenina, 1-(4-N-chloracetylaminobenzoyl)-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin, se připraví následujícím způsobem :

1,7 g 1-(4-aminobenzoyl)-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu (viz EP-A-489 690, příklad 3) a 0,55 g triethylaminu se smísí s 25 ml methylenchloridu. Potom se přikape roztok 0,6 g chloracetylchloridu. Vzniklý tmavý roztok se nechá stát přes noc, pak se zředí 50 ml methylenchloridu, promyje 1N hydroxidem sodným, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Takto získaná krystalická látka se překrystaluje z acetonu. Získá se tak uvedená výchozí sloučenina, teploty tání 146 až 147 °.

Příklad 21

3,0 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetylamo/-benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu se suspendují ve 40 ml vody a 30 ml etheru. Potom se za míchání přidá 0,93 g L-cystein-hydrochlorid-hydrátu (firma Fluka) a nakonec se během 5 minut přikape 3 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku. Vznikne mléčná emulze, která se během krátké doby vyčeří. Po jednohodinovém intenzivním míchání se dvoufázová reakční směs naleje do dělicí nálevky. Vodná fáze se oddělí, promyje etherem a odpaří se za sníženého tlaku. Pěnovitá látka se rozpustí ve 20 ml vody a chromatografuje se na Antec-gel-dodecyltrichlorsilanu (OPTI-UP C₁₂, Antec AG). (Jako eluční činidlo se použije 1) voda, kterou se vymyjí organické soli, a 2) směs acetonitrilu a vody 4 : 6, kterou se eluuje sloučenina uvedená v názvu). Spojené frakce se odpaří na rotačním odpařováku. Získaná pěna se rozpustí v methanolu a smísí se s etherickým roztokem kyseliny chlorovodíkové (pH 2), odpaří se na rotačním odpařováku a dobře se vysuší. Získá se opět pěna. Ta se rozmíchá ve směsi etheru a hexanu, přičemž se získá suspence, která se odsaje na nuči. Získaný bezbarvý produkt odpovídá (-)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid-trihydrátu, teploty tání 140 až 143 °, $\alpha_D^{25} = -23,0^\circ$ (c = 1,01 %, methanol).

Příklad 22

Z produktu podle příkladu 21 (hydrochlorid) se získá volná base následujícím způsobem :

2,5 g hydrochloridu se rozpustí ve vodě, koncentrovaným amoniakem se upraví pH na 14, mléčný roztok se odpaří na rotačním odpařováku, zbytek se rozpustí ve vodě a nanese se na 50 g Antecgel-dodecyltrichlorsilanu (OPTI-UP C₁₂, Antec AG), promyje se vodou, načež se volná base eluuje 20 %, popřípadě

40 % vodným acetonitrilem, eluát se odpaří, zbytek se digeruje s etherem, odsaje se, promyje směsí etheru a hexanu a vysuší se. Získá se bezbarvý (-)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin, teploty tání 91 až 92 °, $\alpha_D^{25} = -25,2^\circ$ (c = 0,59 %, methanol).

Příklad 23

3,5 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-N'-acetylamoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu (příklad 5) se rozpustí ve 100 ml methanolu a smísí se s 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v etheru. Roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Ether se odstraní na rotačním odpařováku, olejovitý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se zředěným roztokem uhličitanu sodného, vysuší se a odpaří. Protože nastává částečné štěpení acetylové skupiny, rozpustí se olejovitý produkt ve 20 ml ethylacetátu a přidjí se 3 ml acetanhydridu. Směs se zahřívá na 80 ° po dobu 2 hodin, načež se odpaří na rotačním odpařováku, zbytek se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu a chromatografuje se na silikagelu (eluční činidlo : dichlormethan-methanol 98 : 2). Olejovitý produkt v methanolu se převede roztokem kyseliny chlorovodíkové v etheru na 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-N'-acetylamoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid-hemihydrát, teploty tání 54 až 56 °, $\alpha_D^{25} = -18,4^\circ$ (c = 0,537 %, methanol).

Příklad 24

2,1 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu (příklad 1b) se acetyluje 20 ml ledové kyseliny octové a 4 ml acetanhydridu při teplotě 70 ° po dobu

1 hodiny. Potom se reakční směs odpaří na rotačním odpařováku, zbytek v methanolu se smísí s roztokem kyseliny chlorovodíkové v etheru, znovu se odpaří a zbytek se rozmíchá v hexanu. Získá se tak 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-ethoxykarbonyl-2-N'-acetyl-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-hydrochlorid-monohydrát, teploty tání 44 až 46 °, $\alpha_D^{25} = -19,1^\circ$ (c = 0,618 %, methanol).

Příklad 25

3 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetyl-amino/-benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu se suspendují v 50 ml etheru a 50 ml vody. Potom se přidá 1,69 g L-glutathionu (redukovaná forma, firma Fluka) [= gama-L-glutamyl-L-cysteinylglycin/. Přidají se 3 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku. Vznikne mléčná emulze. Během 5 minut se vytvoří zřetelné vrstvy. Směs se přes noc intenzivně míchá. Eterová fáze se oddělí a vodná fáze se promyje etherem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší a odpaří. Olejovitá látka se rozpustí v dichlormethanu, koncentrovaným amoniakem se nastaví pH na 14 a směs se roztřepe, vysuší a odpaří. Zbytek se rozpustí v 300 ml ethylacetátu, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozmíchá v etheru, odsaje se na nuči a promyje se etherem. Získá se tak 1-||4-|N-(2-isopropyloxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gama-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl|||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-trihydrát, teploty tání 169 až 173 °, $\alpha_D^{25} = -18,4^\circ$ (c = 1,01 %, methanol).

Příklad 26

2 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetyl-amino/-benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu se suspendují ve 40 ml vody a 30 ml etheru. Potom se přidá 1,3 g monoethyleste-

ru L-glutathionu (firma Bachem) a 3 ml koncentrovaného amoniaku. Směs se dobře míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, potom se odpaří a zbytek se chromatografuje na Antecgel-dodecyltrichlorsilanu (OPTI-UP C₁₂, Antec AG). Se vzrůstajícím podílem acetonitrilu ve vodě se eluuje

(a) 1-||4-|N-(2-isopropyloxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(karbamoylmethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gama-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazindihydrát, teploty tání 120 až 122 °, $\alpha_D^{25} = -8,3^\circ$ (c = 0,577 %, methanol) a

(b) 1-||4-|N-(2-isopropyloxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(ethoxykarbonylmethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gama-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazindihydrát, teploty tání 95 až 97 °, $\alpha_D^{25} = -20,8^\circ$ (c = 0,495 %, methanol).

Příklad 27

Provede-li se reakce podle příkladu 26 v přítomnosti Hüinigovy base místo amoniaku tak, aby se zabránilo amidaci, získá se jako konečný produkt ethylester /příklad 26(b)/.

Příklad 28

1,33 g 1-||4-|N-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gama-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu se dobře míchá po dobu 1 hodiny s 30 ml methanolu a 4 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Pomocí 2N roztoku hydroxidu sodného se nastaví pH na 7, směs se odpaří, zbytek se rozpustí ve 20 ml vody a chromatografuje se na Antecgel-dodecyltrichlorsilanu (OPTI UP C₁₂, Antec AG), přičemž se jako eluční činidlo použije 10 %, popřípadě 20 % vodný acetonitril. Eluát se rozmíchá s etherem, odsaje se a promyje etherem. Získá se tak 1-||4-|N-(2-hydroxyethyl)-N-///2R/-2-/N'

(karboxymethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gama-L-glutamyl)amino/-ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/-piperazin-monohydrát, teploty tání 160 až 162 °, $\alpha_D^{25} = -16,0^\circ$ (c = 0,512 % methanol).

Výchozí sloučenina se připraví následujícím způsobem :

1-(4-aminobenzoyl)-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin se rozpustí ve 150 ml tetrahydrofuranu, přidá se 4,51 g Hüsigovy base a nakonec se během 5 minut přikape 10,91 g benzylesteru chlormravenčí kyseliny (50 % roztok v toluenu, firma Merck). Vnitřní teplota vystoupí asi na 28 °. Suspense se míchá po dobu 45 minut a potom se odpaří na rotačním odpařováku, zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje se vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se rozpustí v 30 ml dichlormethanu a potom se opatrně přidá 200 ml etheru. Krystalická látka se odsaje a promyje etherem. Získá se tak 1-/4-(N-benzyloxykarbonylamino-benzoyl)-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin, teploty tání 149 až 150 °.

8,5 g této látky se rozpustí v 80 ml dimethylsulfoxidu a přidá se 1,34 g práškovaného KOH. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, potom se smísí s 4,48 g 2-tetrahydropyran-2-yloxyethylbromidu (DE 1 237 110, Merck) a vnitřní teplota se po dobu 8 hodin udržuje na 60 °. Potom se ještě přidá 0,5 g práškovaného KOH a 1,0 g bromidu a reakční směs se udržuje další 3 hodiny při 60 °. Suspense se naleje do 500 ml ledové vody a smísí se s 300 ml ethylacetátu. Organická fáze se oddělí, promyje vodou a roztokem uhličitanu sodného, vysuší a odpaří. Olejovitý zbytek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a chromatografuje se na silikagelu (eluční činidlo : voda-methanol 99 : 1, popřípadě 98 : 2). Získá se alkylovaný produkt ve formě pěny, který se použije dále bez dalšího čištění.

9,25 g této látky se hydrogenuje v methanolu na Pd/C 10 %. Při tom se nejdříve odštěpí benzylová skupina a potom se dekarboxyluje karboxylová kyselina vznikající jako meziprodukt. Suspense se přefiltruje přes Hyflo filtr a filtrát se odpaří. Žlutý olej se rozpustí v dichlormethanu a promyje se 1N hydro-

xidem sodným, vysuší se a odpaří.

7,36 g žlutého oleje se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu a smísí se s 2,61 g Hünigovy base. Potom se při vnitřní teplotě 3 ° přikape 2,11 g chloracetylchloridu v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se další 1 hodinu. Suspence se odpaří, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se vodou. Ethylacetátová fáze se ještě promyje 15 % roztokem uhličitanu sodného, vysuší se a odpaří. Hnědý olej se chromatografuje na 90 g silikagelu (eluční činidlo : methylenchlorid-methanol 97 : 3). Získaný olej se rozpustí v dichlormethanu a smísí se s roztokem kyseliny chlorovodíkové v etheru (pH 2). Směs se odpaří a zbytek se rozmíchá v etheru. Získá se tak 1-|4-/N-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-N-chloracetyl/aminobenzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/-piperazin-hydrochlorid-hemihydrát, teploty tání 97 až 100 °.

4,8 g této látky se rozpustí ve 40 ml etheru a 50 ml vody a nechá se reagovat podle příkladu 1 s 2,8 g L-glutathionu a 5 ml koncentrovaného amoniaku. Získá se 1-||4-|N-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-N-///2R/-2-/N'-(karboxymethyl)karbamoyl/-2-/N''-(gamma-L-glutamyl)amino/ethylmerkptoacetyl//amino|benzoyl||-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin, teploty tání 130 až 133 °.

Příklad 29

Analogicky podle příkladu 21 se spolu nechají reagovat 2,52 g 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-chloracetyl/aminobenzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazinu a 1,0 g D-cysteinhydrochloridu (místo L-cysteinhydrochlorid-hydrátu). Po chromatografii na Antecgel-dodecyltrichlorsilanu (OPTI-UP C₁₂, Antec AG) /eluční činidlo : 1) voda, 2) acetonitril-voda 1 : 9 až 4 : 6/ se získá (+)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2S/-2-karboxy-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-monohydrát, teploty tání 90 až 92 °
 $\alpha_D^{25} = +29,5^\circ$ (c = 0,572 %, methanol).

Příklad 30

Tablety obsahující vždy 50 mg (-)-1-|4-/N-(2-isopropyl-oxyethyl)-N-(2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)-amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-dihydrochlorid-trihydrátu se připraví například následujícím způsobem :

složení (10 000 tablet)

účinná látka	500,0 g
laktosa	500,0 g
bramborový škrob	352,0 g
želatina	8,0 g
mastek	60,0 g
stearát hořečnatý	10,0 g
oxid křemičitý (vysokodispersní)	20,0 g
ethanol	q.s.

Účinná látka se smísí s laktosou a s 292 g bramborového škrobu, směs se zvlhčí ethanolickým roztokem želatiny a granuluje se přes síto. Po vysušení se smísí se zbytkem bramborového škrobu, stearátem hořečnatým, mastkem a oxidem křemičitým a směs se vylisuje na tablety o hmotnosti 145,0 mg s obsahem 50,0 g účinné látky, které se v případě potřeby opatří zářezem pro jemnější dělení dávkování.

Příklad 31

Želatinové kapsle obsahující vždy 100 mg účinné látky, například (-)-1-|4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-(2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin-dihydrochlorid-trihydrátu se připraví následujícím způsobem :

složení (pro 1 000 kapslí)

účinná látka	100,0 g
laktosa	250,0 g
mikrokrystalická celuloza	30,0 g
laurylsulfát sodný	2,0 g
stearát hořečnatý	8,0 g

Laurylsulfát sodný se proseje přes síto o velikosti ok 0,2 mm k lyofilisované účinné látce. Obě složky se důkladně promísí. Potom se přidá nejprve laktosa prosátá přes síto o velikosti ok 0,6 mm a pak mikrokrystalická celuloza prosátá přes síto o velikosti ok 0,9 mm. Potom se směs znovu důkladně míchá po dobu 10 minut. Nakonec se přidá stearát hořečnatý prosátý přes síto o velikosti ok 0,8 mm. Po tříminutovém dalším míchání se směs plní do želatinových kapslí velikosti 0, přičemž každá kapsle obsahuje 390 mg této směsi.

Příklad 32

Povlečené tablety obsahující vždy 100 mg účinné látky, například (-)-1-(4-N-(2-isopropoxyethyl)-N-(2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl)-4-(2-(4-chlorfenyl)ethyl)piperazin-dihydrochlorid-trihydrátu, se připraví následujícím způsobem :

složení (1 000 povlečených tablet)

účinná látka	100,0 g
laktosa	100,0 g
kukuřičný škrob	70,0 g
mastek	8,5 g
stearát vápenatý	1,5 g
hydroxypropylmethylceluloza	2,36 g
šelak	0,64 g
voda	q.s.
methylenchlorid	q.s.

Účinná látka, laktosa a 40 g kukuřičného škrobu se smísí a zvlhčí se lepem, připraveným z 15 g kukuřičného škrobu a vody za zahřívání, a granuluje se. Granulát se vysuší, přidá se zbytek kukuřičného škrobu, mastek a stearát vápenatý a směs se znovu mísí. Nakonec se směs vylisuje na tablety o hmotnosti 280 mg a ty se nalakují roztokem hydroxypropylmethylcelulosy a šelaku v methylenchloridu. Hmotnost povlečených tablet je 283 mg.

Příklad 33

0,2 % injekční nebo infusní roztok účinné látky, například (-)-1-[4-/N-(2-isopropoxyethyl)-N-(2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl]-4-/2-(4-chlorfenyl)-ethyl/piperazin-dihydrochlorid-trihydrátu, se připraví následujícím způsobem :

složení (pro 1 000 ampulí)

účinná látka	5,0 g
chlorid sodný	22,5 g
fosfátový pufr pH = 7,4	300,0 g
demineralisovaná voda	do 2 500,0 ml

Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí v 1 000 ml vody a přefiltruje se přes mikrofiltr. Přidá se roztok pufru a doplní se voda na 2 500 ml. Pro přípravu jednotkových dávkových forem se plní roztok do 1,0 nebo 2,5 ml skleněných ampulí, které potom obsahují 2,0, popřípadě 5,0 mg účinné látky.

Příklad 34

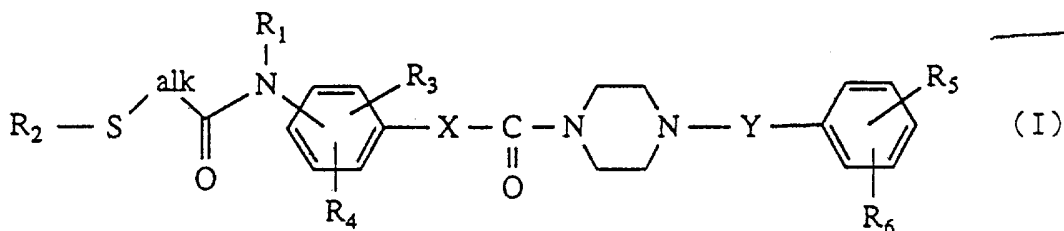
Analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladech 30 až 33, lze také připravit farmaceutické přípravky, které obsahují vždy jinou ze sloučenin uvedených v příkladech 1 až 29.


ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce

77-7
PROBLÉMY
GRAD
13.1.91
00500
0018100
1.2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, aryloxy(nižší)-alkylová skupina, aryl(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, N-(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina nebo N,N-di(nižší)-alkylamino(nižší)alkylová skupina,

R_2 je nižší alkylová skupina, která je substituována jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující aminoskupinu, acylaminoskupinu, karboxyskupinu a funkčně modifikovanou karboxyskupinu, a která je popřípadě substituována dalšími substituenty vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, (nižší)alkylaminoskupinu, di(nižší)alkylaminoskupinu, acylaminoskupinu, oxoskupinu, karboxyskupinu, funkčně modifikovanou karboxyskupinu, hydroxyskupinu, nižší alkoxyskupinu, acyloxy-skupinu a atom halogenu,

R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxyskupina nebo nižší alkylthioskupina,

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, halogen(nižší)alkylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkylthioskupina, atom halogenu, aminoskupina, (nižší)-alkylaminoskupina, di(nižší)alkylaminoskupina nebo (nižší)-alkanoylaminoskupina,

alk je nižší alkylenová skupina, a X a Y jsou nezávisle na sobě přímá vazba, nižší alkylenová skupina nebo nižší alkenylenová skupina, a jejich soli.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, fenyl(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina nebo fenyl(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, přičemž v obou posledně jmenovaných zbytcích jsou fenylové skupiny nesubstituovány nebo substituovány nižší alkylovou skupinou, trifluormethylou skupinou, nižší alkoxykupinou, atomem halogenu a/nebo hydroxykupinou, dále je R_1 N-(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina nebo N,N-di(nižší)-alkylamino(nižší)alkylová skupina, R_2 je nižší alkylová skupina, která je substituována jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující aminoskupinu, (nižší)alkanoylaminoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N-(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, kyanoskupinu a zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu a která je popřípadě substituována dalšími substituenty vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, (nižší)alkylaminoskupinu, di(nižší)alkylaminoskupinu, (nižší)alkanoylaminoskupinu, zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu, oxoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N-(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, kyanoskupinu, hydroxykupinu, nižší alkoxykupinu, (nižší)alkanoyloxyskupinu a atom halogenu, R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxykupina nebo nižší alkylthioskupina,

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, halogen(nižší)alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkylthioskupina, atom halogenu, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, di(nižší)alkylaminoskupina nebo nižší alkanoylaminoskupina, alk je nižší alkylenová skupina, a X a Y jsou nezávisle na sobě přímá vazba, nižší alkylenová skupina nebo nižší alkenylenová skupina, a jejich soli.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, (nižší)alkoxy(nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, fenyloxy(nižší)-alkylová skupina, N-(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina nebo N-N-di(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina, R_2 je nižší alkylová skupina, která je substituována jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující aminoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N-(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu a zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny vybrané ze skupiny zahrnující glycin, alanin, valin, leucin a serin, nebo jejího (nižší)alkylesteru a která je popřípadě substituována dalšími substituenty vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny vybrané ze skupiny zahrnující kyselinu glutamovou, kyselinu asparagovou, glycin, alanin, valin, leucin a serin nebo jejího (nižší)alkylesteru, dále oxoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinu a hydroxyskupinu, R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxy skupina nebo nižší alkyl-

thioskupina,

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, trifluormethylová skupina, nižší alkoxykupina, nižší alkythioskupina, atom halogenu nebo di(nižší)alkylaminoskupina, alk je nižší alkyleneová skupina, a

X a Y jsou nezávisle na sobě přímá vazba, nižší alkyleneová skupina nebo nižší alkenyleneová skupina, a jejich soli.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_1 je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, R_2 je nižší alkylová skupina, která je substituována jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující aminoskupinu, karboxyskupinu, (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu a zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je ^{přes/}aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny glycinu nebo jejího (nižší)alkylesteru, a která je popřípadě substituována dalšími substituenty vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, nižší alkanoylaminoskupinu, zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes gama-karboxyskupinu vázaný zbytek aminokyseliny L-glutamové kyseliny nebo jejího (nižší)alkylesteru, dále oxoskupinu, karboxyskupinu a (nižší)alkoxykarbonylovou skupinu,

R_3 a R_4 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom halogenu, nižší alkoxykupina nebo nižší alkylthioskupina,

R_5 je nižší alkylthioskupina, atom chloru, fluoru nebo bromu,

R_6 je atom vodíku,

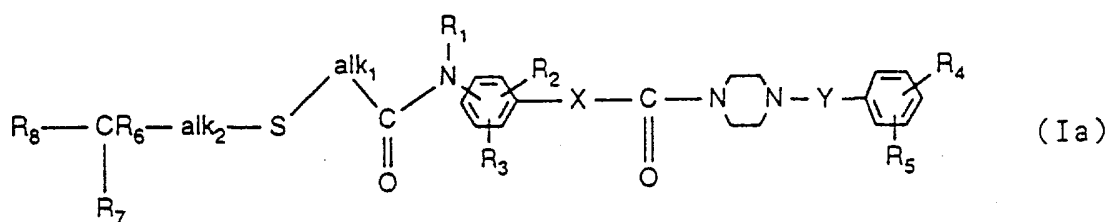
alk je methyleneová skupina,

X je přímá vazba nebo 1,2-ethenyleneová a

Y je 1,2-ethyleneová skupina,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce Ia



kde

R₁ je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina, R₂ a R₃ jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom chloru, fluoru nebo bromu, nižší alkoxy skupina nebo nižší alkylthioskupina,

R₄ a R₅ jsou nezávisle na sobě atom chloru, atom fluoru, atom bromu, atom vodíku, nižší alkylová skupina, trifluor-methylová skupina, nižší alkoxy skupina nebo nižší alkylthio-skupina,

R₆ je atom vodíku,

R₇ je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina nebo zbytek -NH-W₁, kde W₁ je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu, nebo

R₆ a R₇ spolu dohromady znamenají oxoskupinu,

R₈ je aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina, karboxyskupina, (nižší)alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, N-(nižší)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina nebo zbytek -C(=O)-W₂, kde W₂ je přes aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny nebo jejího derivátu,

alk₁ je nižší alkylenová skupina,

alk₂ je přímá vazba nebo nižší alkylenová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná karboxyskupinou, (nižší)-alkoxykarbonylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, N-(nižší)alkylkarbamoylovou skupinou, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylovou skupinou nebo kyanoskupinou,

X je přímá vazba nebo 1,2-ethenylénová skupina, a
Y je přímá vazba, nižší alkylenová skupina nebo 1,2-ethenylénová skupina,
a jejich soli.

6. Sloučeniny obecného vzorce Ia podle nároku 5, kde
R₁ je atom vodíku, nižší alkylová skupina, hydroxy(nižší)-alkylová skupina nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylová skupina,
R₂ a R₃ jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom chloru, fluoru nebo bromu,
R₄ je atom chloru, fluoru nebo bromu nebo nižší alkylthio-skupina,
R₅ je atom vodíku,
R₆ je atom vodíku,
R₇ je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina nebo zbytek -NH-W₁, kde W₁ je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny nebo jejího (nižší)alkylesteru, nebo
R₆ a R₇ spolu dohromady znamenají oxoskupinu,
R₈ je aminoskupina, karboxyskupina, (nižší)alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, N-(nižší)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylová skupina nebo zbytek -C(=O)-W₂, kde W₂ je přes aminoskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny nebo jejího (nižší)alkylesteru,
alk₁ je methylenová skupina,
alk₂ je přímá vazba, methylenová skupina, 1-methylmethylenová skupina, 1,1-dimethylmethylenová skupina, 1-(karboxy- nebo (nižší)alkoxykarbonyl)methylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina,
X je přímá vazba nebo 1,2-ethenylénová skupina, a
Y je 1,2-ethylenová skupina,
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

7. Sloučeniny obecného vzorce Ia podle nároku 5, kde
R₁ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

hydroxyalkylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxykupině a se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině,

R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkylová skupina, atom chloru, fluoru nebo bromu,

R_4 je vázán v para-poloze a znamená atom chloru, fluoru nebo bromu, nebo nižší alkylthioskupinu,

R_5 je atom vodíku,

R_6 je atom vodíku,

R_7 je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina nebo zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes jakoukoliv karboxyskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny vybrané ze skupiny zahrnující glutamovou kyselinu, asparagovou kyselinu, glycin, alanin, valin, leucin a serin nebo jejího (nižší)alkylesteru, nebo

R_6 a R_7 spolu dohromady znamenají oxoskupinu,

R_8 je aminoskupina, karboxyskupina, (nižší)alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, N-(nižší)alkylkarbamoylová skupina, N,N-di(nižší)alkylkarbamoylová skupina nebo zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek přírodní aminokyseliny vybrané ze skupiny zahrnující glycin, alanin, valin, leucin a serin nebo jejího (nižší)alkylesteru,

alk_1 je methylenová skupina,

alk_2 je přímá vazba, methylenová skupina, 1,1-dimethylmethylenová skupina, 1-(karboxy- nebo (nižší)alkoxykarbonyl)methylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina,

X je přímá vazba nebo 1,2-ethylenová skupina, a

Y je 1,2-ethylenová skupina,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

8. Sloučeniny obecného vzorce Ia podle nároku 5, kde

R_1 je atom vodíku, methyl, ethyl, 2-hydroxyethyl nebo 2-isopropyloxyethyl,

R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methyl, chlor nebo fluor,

R_4 je vázán v para-poloze a znamená chlor nebo brom,
 R_5 je atom vodíku,
 R_6 je atom vodíku,
 R_7 je atom vodíku, aminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina nebo zbytek $-NH-W_1$, kde W_1 je přes gama-karboxyskupinu vázaný zbytek aminokyseliny L-glutamové kyseliny nebo jejího (nižší)-alkylesteru, nebo
 R_6 a R_7 spolu dohromady znamenají oxoskupinu,
 R_8 je aminoskupina, karboxyskupina, (nižší)alkoxykarbonylová skupina nebo zbytek $-C(=O)-W_2$, kde W_2 je přes aminoskupinu vázaný zbytek aminokyseliny glycinu nebo jejího (nižší)alkylesteru,
 alk_1 je methylenová skupina,
 alk_2 je přímá vazba, methylenová skupina, 1,1-dimethylmethylenová skupina, 1-(karboxy- nebo (nižší)alkoxykarbonyl)methylenová skupina nebo 1,2-ethylenová skupina,
 X je přímá vazba nebo 1,2-ethylenová skupina a
 Y je 1,2-ethylenová skupina,
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

9. Sloučeniny obecného vzorce Ia podle nároků 5 až 8, kde R_7 je nižší alkanoylaminoskupina, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

10. (-)-1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-methoxykarbonyl-2-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl.

11. 1-|4-/N-(2-isopropyloxyethyl)-N-(/2R/-2-karboxy-2-N'-acetyl-aminoethylmerkptoacetyl)amino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl.

12. Farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu podle

nároků 1 až 11 a alespoň jeden farmaceuticky použitelný nosič.

13. Sloučenina podle jednoho z nároků 1 až 11 použitelná pro léčení zvířecích nebo lidských těl.

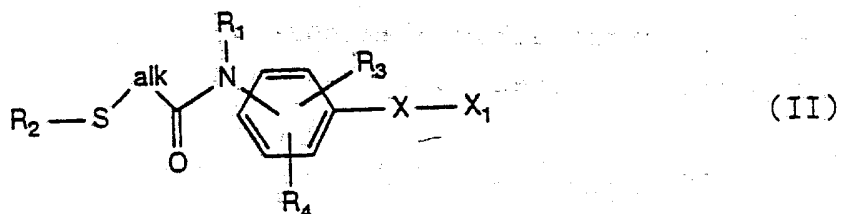
14. Sloučenina podle jednoho z nároků 1 až 11 použitelná pro léčení nemocí, které vyžadují inhibici interleukinu-1.

15. Použití sloučeniny podle nároků 1 až 11 pro přípravu farmaceutických přípravků.

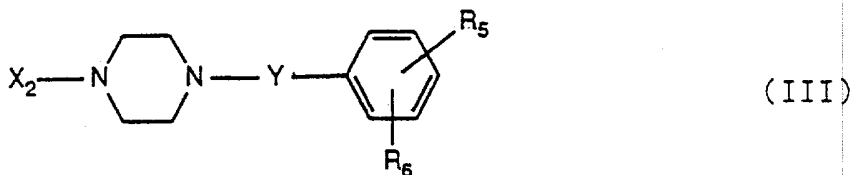
16. Použití sloučeniny podle nároků 1 až 11 pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení nemocí, které vyžadují inhibici interleukinu-1.

17. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e

a) se sloučenina obecného vzorce II

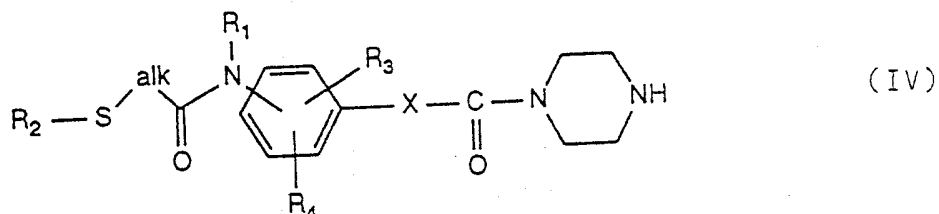


kde X₁ je karboxyskupina nebo reaktivní funkčně obměněná karboxyskupina, nebo její sůl, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

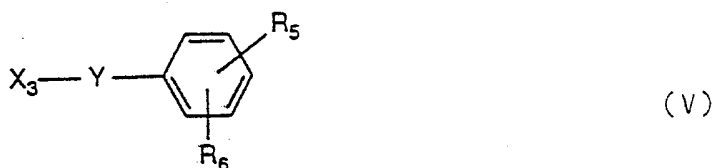


kde X_2 je atom vodíku nebo skupina chránící aminoskupinu,
nebo

b) se sloučenina obecného vzorce IV

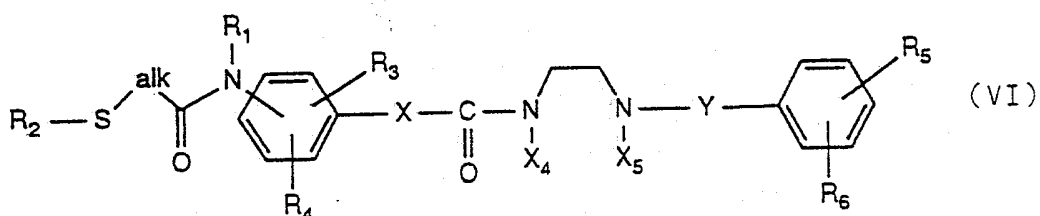


nebo její sůl, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



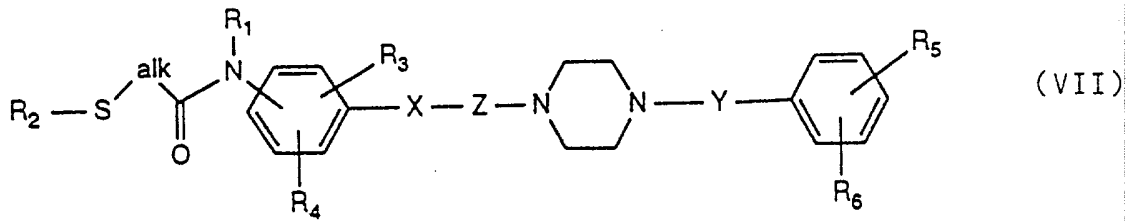
kde X_3 je hydroxyskupina nebo reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina,
nebo

c) se cyklisuje sloučenina obecného vzorce VI



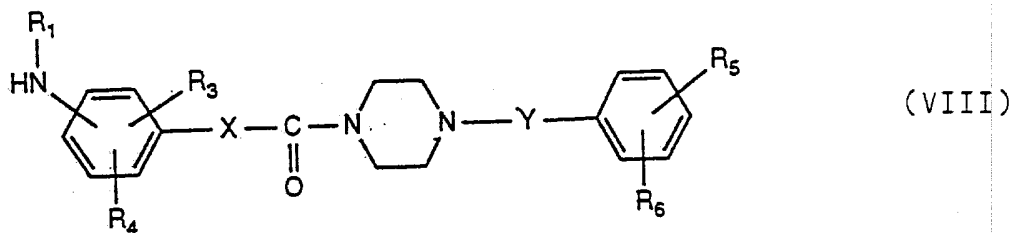
kde jeden ze substituentů X_4 a X_5 je atom vodíku a druhý je skupina vzorce VIa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}_3$ a X_3 je hydroxyskupina nebo reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina,
nebo

d) se oxiduje sloučenina obecného vzorce VII



kde Z je skupina oxidovatelná na karbonylovou skupinu,
nebo

e) se acyluje sloučenina obecného vzorce VIII

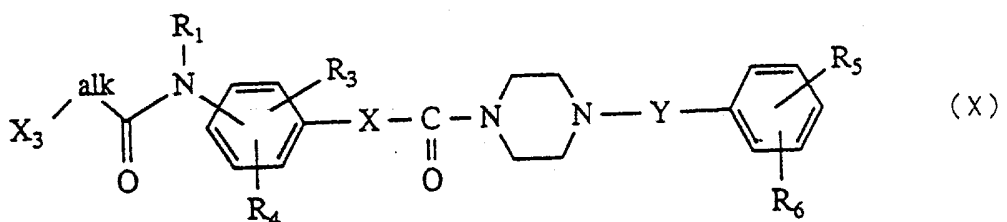


reakcí se sloučeninou obecného vzorce IX



kde Z₂ je karboxyskupina nebo její reaktivní derivát,
nebo

f) se sloučenina obecného vzorce X



kde X_3 je hydroxyskupina nebo reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina, nechá reagovat se sloučeninou vzorce R_2-SH ,

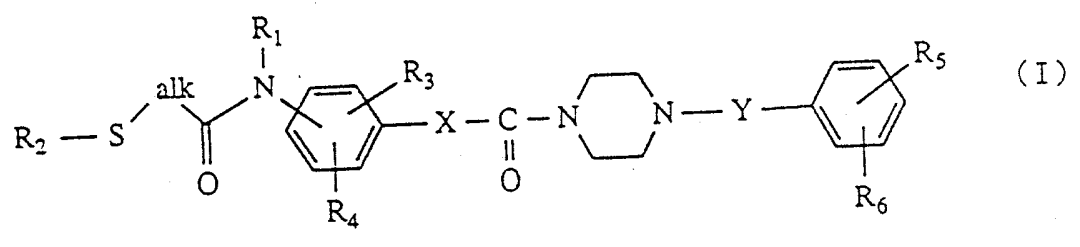
a potom se popřípadě převede sloučenina obecného vzorce I získaná postupem podle vynálezu nebo jinou cestou na jinou sloučeninu obecného vzorce I, tímto postupem získaná isomerní směs se rozdělí na složky, tímto postupem získaná volná sloučenina obecného vzorce I se převede na sůl a/nebo se získaná sůl převede na volnou sloučeninu obecného vzorce I nebo na jinou sůl.

18. 1-|4-/N-(2-hydroxyethyl)-N-chloracetylamino/benzoyl|-4-/2-(4-chlorfenyl)ethyl/piperazin nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl.



ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce

Vzorec pro anotaci (I)



RECEIVED
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE
76 JUN 1964
COMMUNICATIONS SECTION
FBI

Handwritten signature or initials.