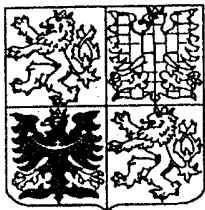


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 06.05.94  
(32) 08.05.93  
(31) 93/4315370  
(33) DE  
(40) 15.12.94

(21) 1134-94

(13) A3

5(51)

C 07 J 9/00

A 61 K 31/575

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am  
Main, DE;

(72) Enhsen Alfons dr., Büttelborn, DE;  
Glombik Heiner dr., Hofheim am Taunus, DE;  
Kramer Werner dr. dr., Mainz, DE;  
Wess Günther dr., Erlensee, DE;

(54) Deriváty nor-žlučových kyselin, způsob jejich  
přípravy a použití těchto sloučenin jako léčiv

(57) Jsou popsány deriváty nor-žlučových kyselin obecného  
vzorce G1-X-G2, ve kterém G1, G2 a X mají specifikované  
významy, uvedené v popisu, způsob přípravy těchto slou-  
čenin a léčiv a která tyto sloučeniny obsahují jako účinnou  
látku. Vzhledem k farmakologickému účinku těchto slouče-  
nin mohou být tyto sloučeniny použity jako antihyperlipide-  
mikum.

Deriváty nor-žlučových kyselin, způsob jejich přípravy a použití těchto sloučenin jako léčiv

### Oblast techniky

Vynález se týká derivátů nor-žlučových kyselin, způsobu jejich přípravy, farmaceutických přípravků na bázi těchto sloučenin, jakož i použití těchto derivátů žlučových kyselin jako léčiv.

### Dosavadní stav techniky

Žlučové kyseliny mají důležitou fyziologickou funkci při trávení tuků, například jako kofaktory pankreatických lipáz a jako přírodní detergenty pro solubilizaci tuků a vitamínů rozpustných v tucích. Žlučové kyseliny jsou syntetizovány v játrech jako koncový produkt metabolismu cholestinu, ukládány ve žlučníku a uvolňovány ze žlučníku kontrakcí do tenkého střeva, ve kterém realizují jejich fyziologický účinek. Největší podíl uvolněných žlučových kyselin se zpětně získá přes enterohepatický oběh. Žlučové kyseliny takto znovu dospějí přes mesenterální žíly tenkého střeva a vstupní žilní systém jater do jater. Při opětovné resorpci ve střevě hrají úlohu jak aktivní, tak pasivní transportní procesy. Hlavní množství žlučových kyselin se na konci tenkého střeva, tj. v terminálním kyčelníku, zpětně resorbují specifickým, na  $\text{Na}^+$  závislým transportním systémem a dospějí tak prostřednictvím mesenterálního žilního řečiště a žilního vchodu zpět do jater, aby odtud mohly být buňkami jater znovu vylučovány do žluče. V enterohepatickém oběhu vystupují žlučové kyseliny jako volné kyseliny ale také ve formě glycinových a taurinových konjugátů.

Většina přírodních žlučových kyselin má v bočním řetěz-

ci na D-kruhu steroidního skeletu C-24-karboxylovou skupinu ve volné nebo konjugované formě. Žlučové kyseliny, u kterých je boční řetězec zkrácen o jeden nebo více uhlíkových atomů, jsou také označovány jako nor-žlučové kyseliny a mají podle toho volnou nebo konjugovanou karboxylovou skupinu na atomech uhlíku 23, 22 nebo 20. Mnohé z těchto sloučenin se vyskytují ve stopových množstvích v přírodní žlučové tekutině. Nor-žlučové kyseliny se od C<sub>24</sub>-žlučových kyselin liší některými metabolickými a fyziologickými vlastnostmi (J.Lip.Res.29,1387,1988).

Již delší dobu jsou k vázání žlučových kyselin používány neresorbovatelné, nerozpustné, bázičné zesíťované polymery a tyto látky jsou na základě těchto vlastností terapeuticky využívány. Deriváty žlučových kyselin popsané v patentové přihlášce EP-A-0 489 423 mají vysokou afinitu k intestinálnímu transportnímu systému žlučových kyselin a umožňují proto specifickou inhibici enterohepatického oběhu. Za předmět takové terapie je třeba považovat všechna onemocnění, při kterých je žádoucí inhibice resorpce žlučových kyselin ve střevě, zejména v tenkém střevě. Tímto způsobem jsou například léčeny cholagenní diarrhoea (průjem) po resekci kyčelníku nebo také zvýšená krevní hladina cholesterolu. V případě zvýšené hladiny cholesterolu v krvi může být dosaženo snížení této hladiny zásahem do enterohepatického oběhu. Snížením množství žlučových kyselin nacházejících se v enterohepatickém oběhu se stimuluje odpovídající nová syntéza žlučových kyselin z cholesterolu probíhající v játrech. Ke krytí spotřeby cholesterolu v játrech je třeba použít LDL-cholesterol nacházející se v krevním oběhu, přičemž se zapojuje zvýšené množství hepatických LDL-receptorů. Takto dosažené urychlení LDL-katabolismu se projevuje snížením atherogenního podílu cholesterolu v krvi.

Vzhledem k výše uvedenému je stále nezbytné hledat nová léčiva, která by byla schopna snížit hladinu atherogenního cholesterolu, popřípadě ovlivnit enterohepatický oběh se zřetelem na zvýšené vylučování žlučových kyselin a následné snížení hladiny cholesterolu v krvi.

Tento úkol je řešen deriváty žlučových kyselin podle vynálezu.

### Podstata vynálezu

Vynález se týká derivátů žlučových kyselin obecného vzorce I



ve kterém

G1 a G2 znamenají zbytky žlučových kyselin, popřípadě modifikované zbytky žlučových kyselin, přičemž alespoň jeden ze zbytků žlučových kyselin G1 nebo G2 je v bočním řetězci zkrácen o jeden nebo několik uhlíkových atomů, a X znamená můstkovou skupinu nebo kovalentní vazbu, přičemž G1 a G2 jsou libovolně spojeny přes X.

Modifikovanými zbytky žlučových kyselin jsou zbytky žlučových kyselin ve formě volné kyseliny, esteru nebo amidu, ve formě soli, ve formě derivatizované na hydroxy-skupinách, jakož i dimerní zbytky žlučových kyselin, které jsou například popsány v EP-A-0 489 423.

Sloučeniny podle vynálezu mají vysokou afinitu ke specifickému transportnímu systému žlučových kyselin tenkého střeva a inhibují koncentračně závisle a kompetitivně resorpci žlučových kyselin.

Kromě toho nejsou samotné sloučeniny podle vynálezu resorbovány a nedospějí tudíž do krevního oběhu. Aplikací tohoto principu účinku může být velmi specificky a účinně přerušena enterohepatický oběh žlučových kyselin.

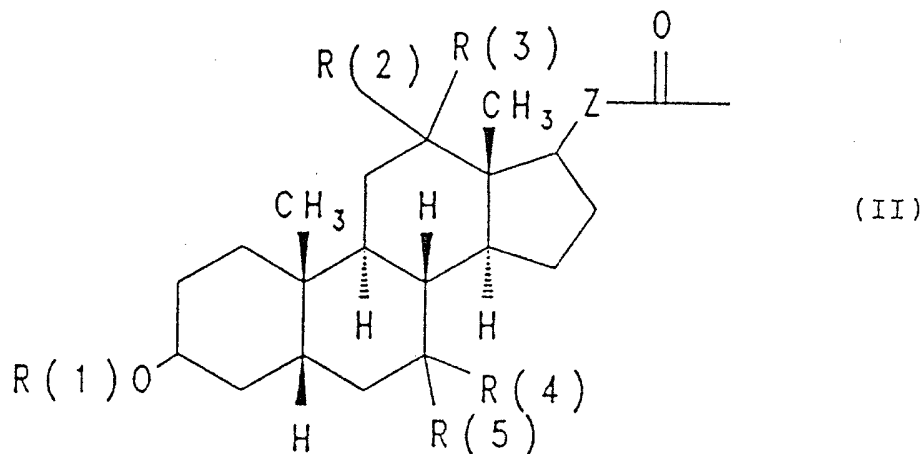
Použitím sloučenin podle vynálezu je možné snížit množství žlučových kyselin nacházejících se v enterohepatickém oběhu, takže dochází ke snížení hladiny cholesterolu v krevním séru.

Při použití sloučenin podle vynálezu lze rovněž jen v malé míře očekávat avitaminózy a stejně tak lze jen v omezené míře očekávat ovlivnění resorpce ostatních léčiv nebo také negativní účinek na střevní flóru. Rovněž nebyly pozorovány vedlejší účinky (zácpa, steatorrhoea), které jsou známe u použití polymerů, tzn. že nedochází k nepříznivému ovlivnění trávení tuků. S ohledem na vysokou afinitu ke specifickému transportnímu systému žlučových kyselin tenkého střeva, stačí použít sloučeniny podle vynálezu v malých dávkách, takže léčiva s obsahem účinných látek podle vynálezu jsou pro lékaře a pacienta obzvláště přijatelné.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, u kterých spojení mezi zbytky žlučových kyselin G1 a G2 není symetrické, což znamená, že určitý kruh steroidního skeletu G1 není vzájemně spojen přes X s jemu odpovídajícím kruhem steroidního skeletu G2, přičemž alespoň jedna ze žlučových kyselin G1 nebo G2 je bočním řetězcem zkrácena o jeden nebo více uhlíkových atomů.

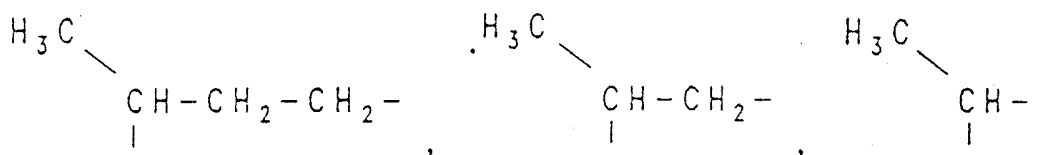
Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých zbytek žlučové kyseliny G1, který znamená žlučovou kyselinu nebo modifikovanou žlučovou kyselinu, je vázán přes boční řetězec na kruhu D se spojovacím členem X, X znamená můstkovou skupinu nebo kovalentní vazbu a zbytek žlučové kyseliny G2, který znamená žlučovou kyselinu nebo modifikovanou žlučovou kyselinu, je vázán s X přes kruh A, přičemž alespoň jeden ze zbytků žlučové kyseliny G1 nebo G2 je v bočním řetězcem zkrácen o jeden nebo více uhlíkových atomů.

Mimořádně výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém G1 znamená zbytek obecného vzorce II



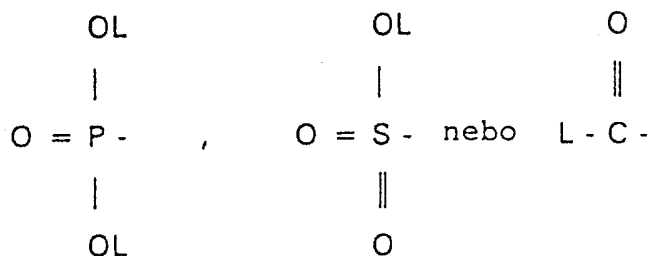
příčemž

Z znamená některý z následujících zbytků



nebo jednoduchou vazbu,  
R(1) znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, difenylmethylovou skupinu, která je nesubstituována nebo na jedné nebo na obou fenylových skupinách jednou až tři-

krát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, trifenylmethylovou skupinu, která je nesubstituována nebo na jedné, dvou nebo třech fenylových skupinách jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo zbytek obecného vzorce

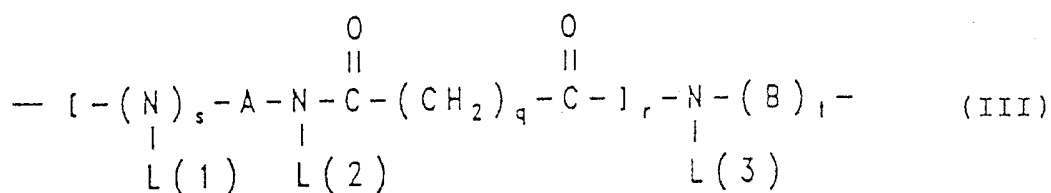


příčemž

L znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, alkylenovou skupinu obsahující 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R(2) a R(3), popřípadě R(4) a R(5) vždy společně znamenají

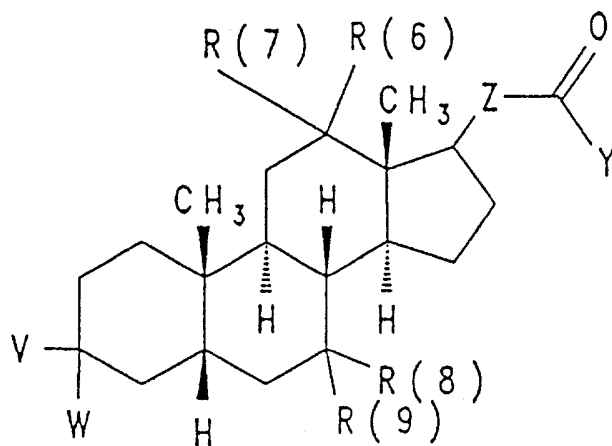
atom kyslíku karbonylové skupiny nebo R(2) až R(5) jednotlivě a nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku, skupinu -OL, skupinu -SL, skupinu -NHL, přičemž L má výše uvedený význam, X znamená jednoduchou vazbu nebo můstkový člen obecného vzorce III



přičemž

- A znamená rozvětvený nebo nerozvětvený alkylenový řetězec, přičemž tento řetězec může být popřípadě přerušen skupinou -O-, skupinou -S- nebo fenylenovou skupinou, přičemž spojení s fenylovým kruhem může mít konfiguraci ortho, meta nebo para a řetězec obsahuje celkem 2 až 12, výhodně 2 až 6, řetězových členů p,
- B znamená rozvětvený nebo nerozvětvený alkylenový řetězec, přičemž tento řetězec může být popřípadě přerušen skupinou -O-, skupinou -S- nebo fenylenovou skupinou, přičemž spojení s fenylovým kruhem může mít konfiguraci ortho, meta nebo para a řetězec obsahuje celkem 2 až 12, výhodně 2 až 6, řetězových členů n,
- L(1), L(2) a L(3) jsou stejné nebo odlišné a mají významy obecného symbolu L,
- q znamená 0 až 5,
- r znamená 0 nebo 1,
- s znamená 0 nebo 1,
- t znamená 0 nebo 1,
- G2 znamená zbytek obecného vzorce IV

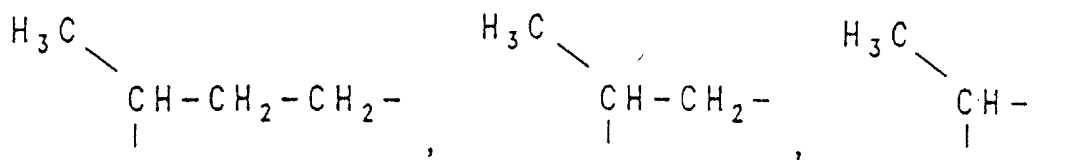




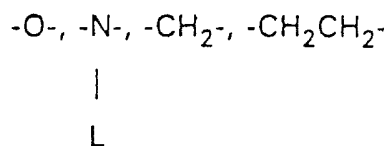
(IV)

přičemž

Z znamená některý z následujících zbytků

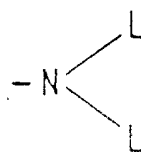


nebo jednoduchou vazbu,  
V znamená



W znamená atom vodíku nebo v případě, že V znamená skupinu -CH<sub>2</sub>- nebo skupinu -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, také skupinu OH,

Y znamená -OL, -NHL,



přes aminovou skupinu vázanou aminokyselinu nebo amino-  
sulfonovou kyselinu, jako například  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ , a

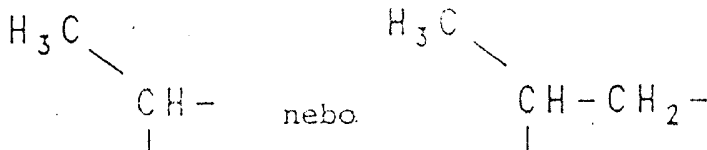


jejich alkylestery, ve kterých alkylový zbytek obsahuje  
1 až 4 uhlíkové atomy, a soli alkalických kovů a kovů  
alkalických zemin,  $-\text{OKa}$ , přičemž  $\text{Ka}$  znamená kation, ze-  
jména kation alkalického kovu nebo kation kovu alkalic-  
kých zemin nebo také kvartérní amoniový ion, přičemž  
L znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až  
10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2  
až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahují-  
cí 3 až 8 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je  
nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována  
atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou  
skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylo-  
vou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylo-  
vou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až  
třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, ato-  
mem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíko-  
vé atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4  
uhlíkové atomy,

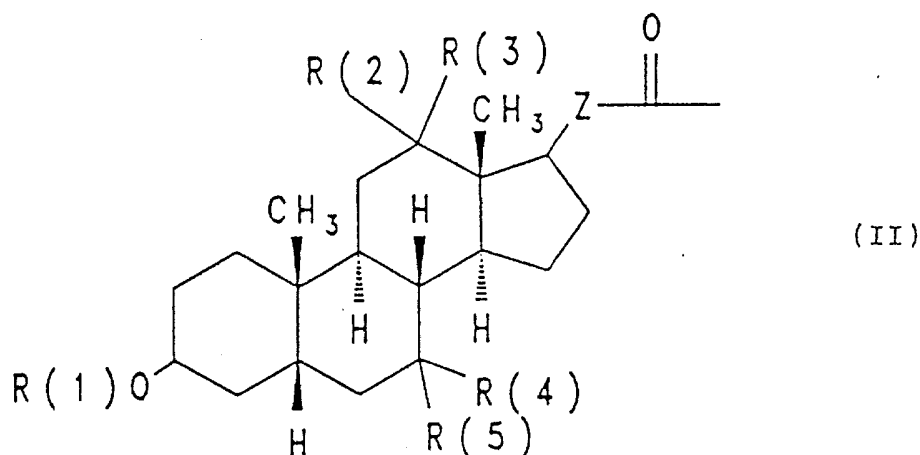
R(6) a R(7), popřípadě R(8) a R(9) vždy společně tvoří atom  
kyslíku karbonylové skupiny nebo

R(6) až R(9) jednotlivě a nezávisle jeden na druhém znamenají  
atom vodíku, skupinu  $-\text{OL}$ , skupinu  $-\text{SL}$  nebo skupinu  
 $-\text{NHL}$ , přičemž L má výše uvedený význam a alespoň jeden  
z obou zbytků žlučových kyselin G1 nebo G2 je v bočním  
řetězci zkrácen o jeden nebo více uhlíkových atomů a  
tudíž

Z znamená vazbu nebo skupinu

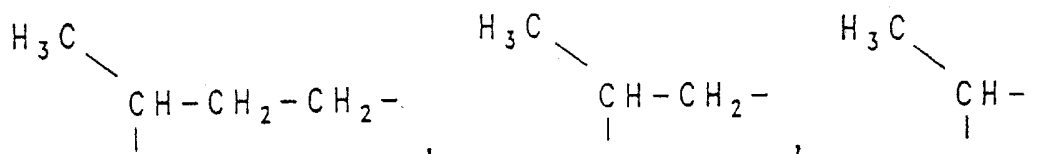


Zcela mimořádně jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých G1 je vázán se spojovacím členem X na kruhu A zbytku G2 přes boční řetězec na kruhu D a ve kterých G1 znamená zbytek obecného vzorce II



příčemž

Z znamená některý z následujících zbytků



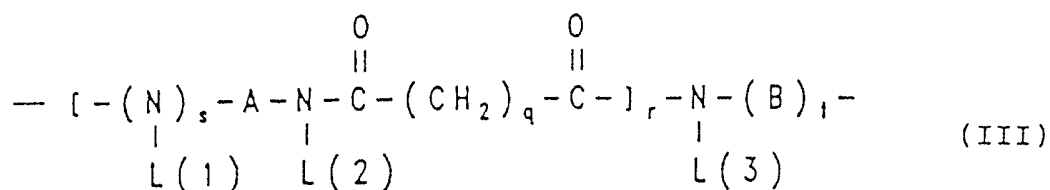
nebo jednoduchou vazbu,

R(1) znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 uhlíkových atomů,

R(2) a R(3), popřípadě R(4) a R(5) vždy společně znamenají atom kyslíku karbonylové skupiny nebo

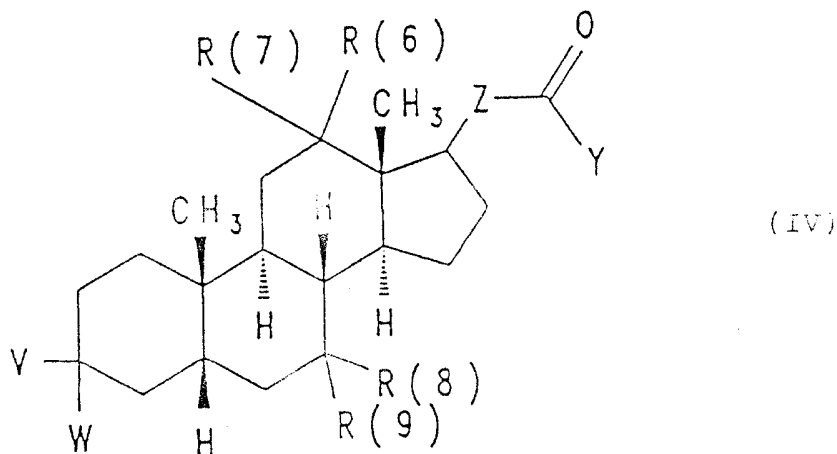
R(2) až R(5) nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo skupinu OH,

X znamená jednoduchou vazbu nebo můstkový člen obecného vzorce III



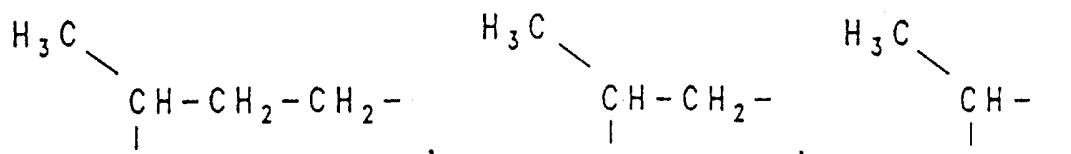
příčemž

- A znamená rozvětvený nebo nerozvětvený alkylenový řetězec a tento řetězec může být případně přerušen skupinou -O- nebo skupinou -S- a obsahuje 2 až 6 řetězových členů p,
- B znamená rozvětvený nebo nerozvětvený alkylenový řetězec a tento řetězec může být případně přerušen skupinou -O- nebo skupinou -S- a obsahuje 2 až 6 řetězových členů n,
- L(1), L(2) a L(3) jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo benzylovou skupinu,
- q znamená 0 až 5,
- r znamená 0 nebo 1,
- s znamená 0 nebo 1
- t znamená 0 nebo 1 a
- G2 znamená zbytek obecného vzorce IV

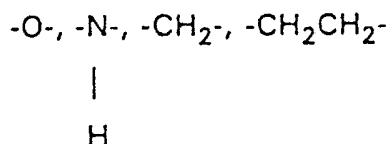


příčemž

Z znamená některý z následujících zbytků

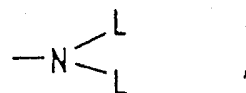


V nebo jednoduchou vazbu,  
znamená

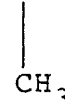
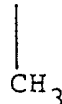


W znamená atom vodíku nebo v případě, že V znamená skupinu  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , také skupinu OH,

Y znamená  $-\text{OL}$ ,  $-\text{NHL}$ ,



přes aminovou skupinu vázanou aminokyselinu nebo amino-sulfonovou kyselinu, zvolenou z množiny zahrnující  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  a  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ,



příčemž

L znamená alkylovou skupinu obsahující až 10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující-

- cí 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a
- R(6) a R(7), popřípadě R(8) a R(9) vždy společně znamenají atom kyslíku karbonylové skupiny nebo
  - R(6) až R(9) jednotlivě a nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo skupinu -OH.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, jsou alkylové, alkenylové a alkoxylové skupiny nerozvětvené nebo rozvětvené.

Vynález se dále týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

- a) v případě, že X znamená jednoduchou vazbu, uvedou v reakci vhodné reaktivní formy G1 a G2 za použití v principu známého způsobu nebo se
- b) v případě, že X znamená můstkovou skupinu, uvedou v reakci
  - b1) reaktivní formy G1-X s G2, popřípadě
  - b2) reaktivní formy G2-X s G1za použití v principu známého způsobu.

Tyto způsoby mohou být provedeny následujícím způsobem:

- a) X znamená jednoduchou vazbu

Žlučové kyseliny G1 se použijí buď ve volné formě nebo v chráněné formě. Po navázání G2, která je rovněž ve volné nebo chráněné formě, se případně provede odštěpení ochranných skupin a převedení karboxylové funkce na výše uvedený derivát. Jako ochranné skupiny pro alkoholové skupiny se účelně hodí formylová

skupina, acetylová skupina, tetrahydropyranylová skupina nebo terc.butyldimethylsilylová skupina. Jako ochranné skupiny pro karboxylovou skupinu bočního řetězce přichází v úvahu alkyl- nebo benzylesterové skupiny, ale také například orthoesterové skupiny.

Žlučová kyselina například reaguje výhodně v poloze 3, ale také v poloze 7 s aktivními formami karboxylových kyselin, jakými jsou chloridy kyselin nebo smíšené anhydridy, za přídavku bází, jakými jsou trialkylamin nebo pyridin, ale také hydroxid sodný, při okolní teplotě ve vhodných rozpouštědlech, jakými jsou tetrahydrofuran, methylenchlorid nebo ethylacetát, ale také dimethylformamid nebo dimethoxyethan. Jednotlivé izomery mohou být například děleny chromatograficky. Použitím vhodných ochranných skupin může být reakce provedena selektivně.

Analogicky mohou být odpovídající aminožlučové kyseliny převedeny na odpovídající amidy. Také tato reakce může být provedena buď s chráněnými nebo volnými žlučovými kyselinami.

Analogicky mohou být další sloučeniny podle vynálezu připraveny známými standardními způsoby.

b) X znamená můstkovou skupinu

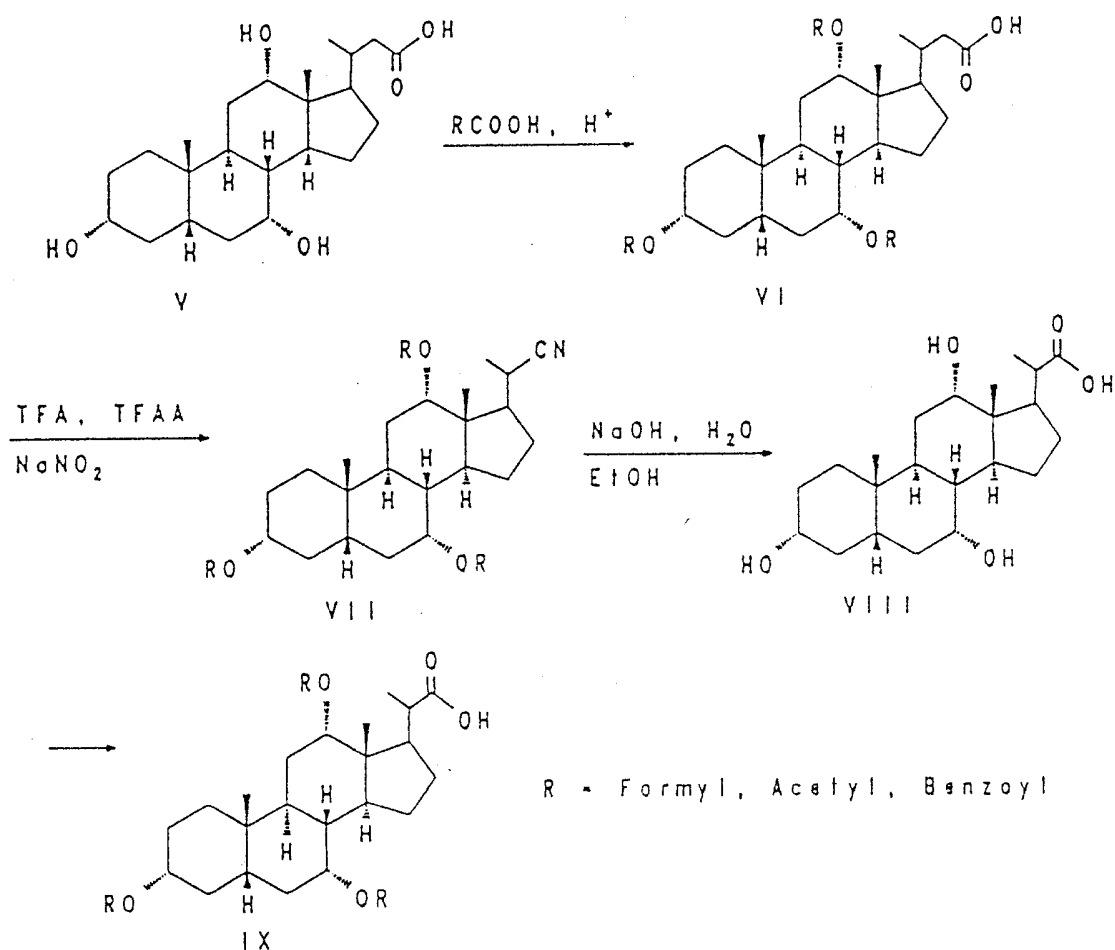
Způsoby uvedené v rámci odstavce a) se použijí také k provedení spojení G1-X s G2, popřípadě G1 s X-G2. Účelně se také zde použije část žlučové kyseliny buď v chráněné nebo v nechráněné formě.

Výhodný způsob přípravy uvedených sloučenin spočívá v tom, že se uvedou v reakci reaktivní formy G1 s reaktivními formami X-G2. Po provedení uvedeného spojení případně následuje odštěpení ochranných skupin a převedení karboxylové skupiny na její deriváty.

Příprava reaktivních stavebních jednotek žlučových kysel-

lin je popsána v následujících reakčních schématech (1 až 4) na příkladu derivátů kyseliny cholové (reakční schémata 1 a 2 se týkají zkrácení bočního řetězce, zatímco reakční schémata 3 a 4 se týkají aktivace polohy 3).

Schema 1

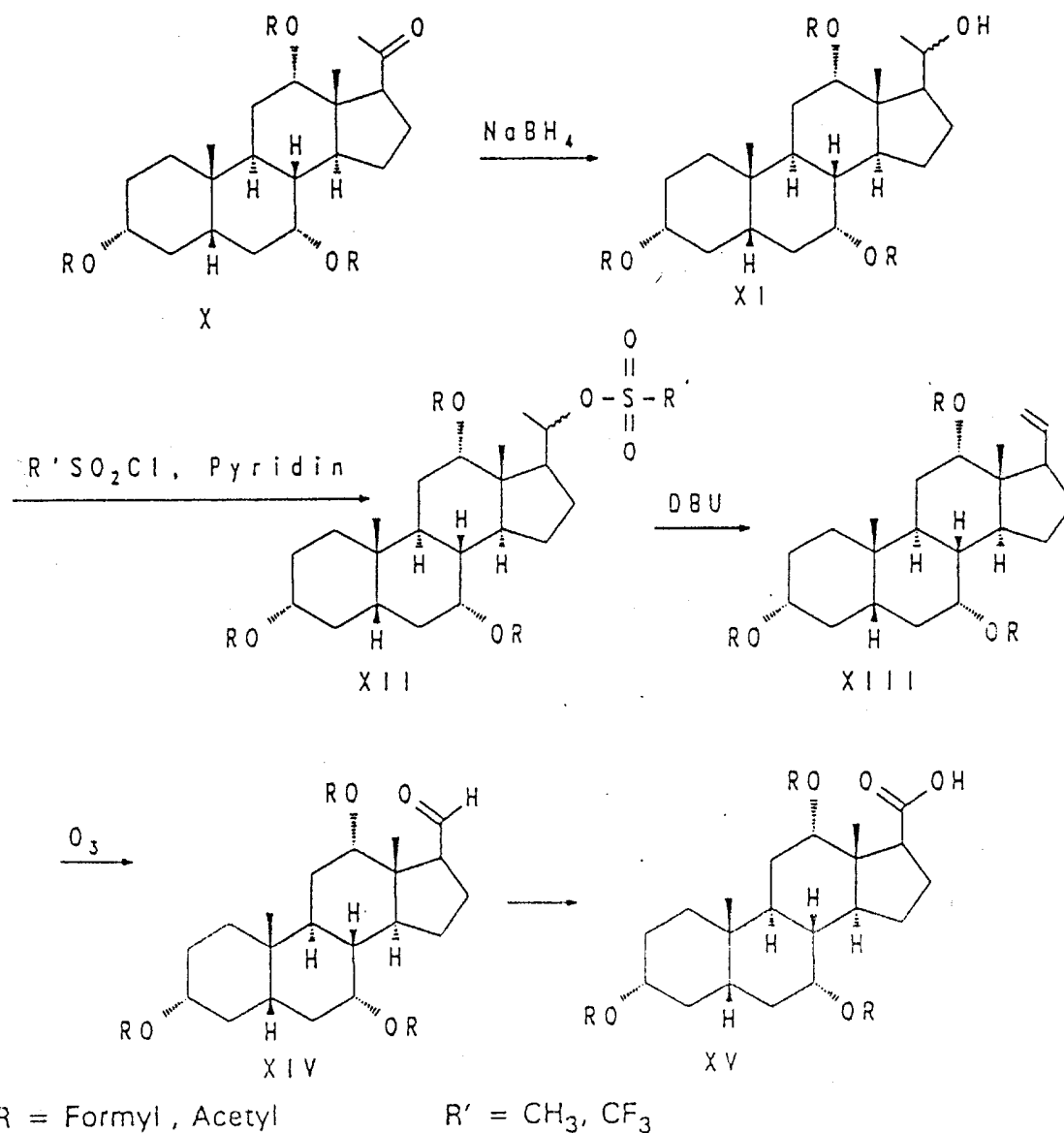


Syntéza kyseliny nor-cholové z kyseliny cholové byla popsána Hofmann-em a kol. (J.Lip.Res.29, (1988), 1287). Po provedení této syntézy může být boční řetězec také dále zkrácen za vzniku C-22-karboxylové kyseliny vzorce VIII, popřípadě IX. Hydroxy-skupiny kyseliny nor-žlučové vzorce V jsou chráněny například formylou, acetylovou nebo benzoylovou ochrannou sku-



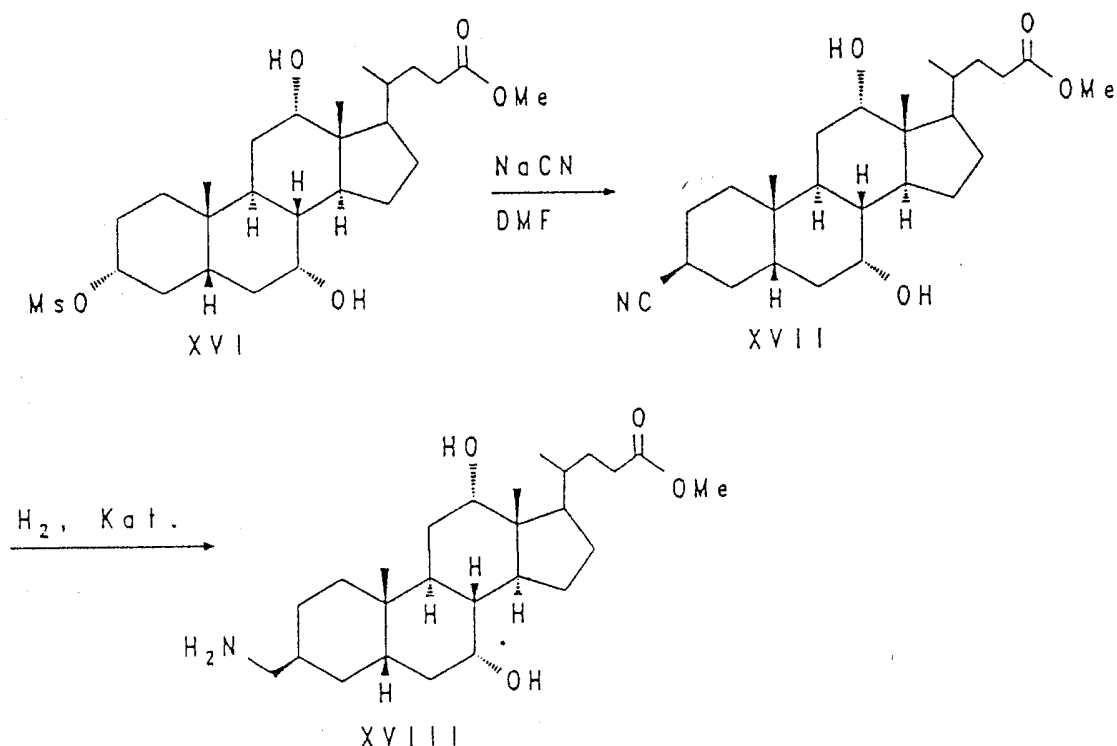
pinou (R). Reakcí sloučeniny vzorce VI se systémem tvořeným kyselinou trifluoroctovou, anhydridem kyseliny trifluoroctové a dusitanem sodným se získá nitril vzorce VII, který vede po zmydelnění silnou bází k volné, o další uhlíkový atom zkrácené žlučové kyselině vzorce VIII. K další reakci může být tato sloučenina použita v nechráněné nebo v opětovně chráněné formě IX (přičemž jako R přichází v úvahu také acylové, silylové nebo také tetrahydropyranylové ochranné skupiny (THP)).

Schema 2



Sloučenina vzorce X se redukuje natriumborohydridem na alkohol vzorce XI. Alkoholová funkce se aktivuje například methansulfonylovým nebo trifluormethansulfonylovým zbytkem (sloučenina XII) a sloučenina vzorce XII se následně vhodnou bází, například diazabicykloundecenem, převede na vinylový systém XIII. 20,21-dvojná vazba se potom štěpí systémem oxid osmičelý/jodistan sodný nebo ozonem ve vhodném rozpouštědle za vzniku aldehydu vzorce XIV. Oxidace sloučeniny vzorce XIV známým způsobem, například za použití chloritanu sodného, vede k odpovídajícímu derivátu C-20-karboxyl-žlučové kyseliny vzorce XV.

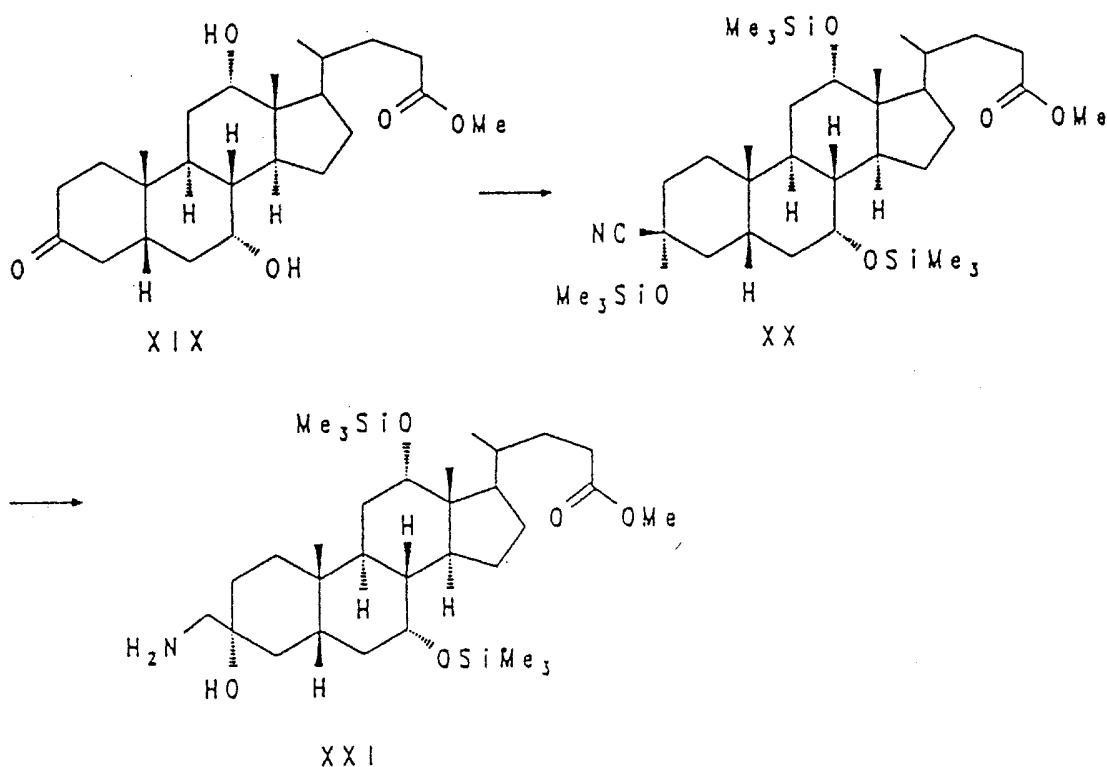
Schema 3



Po aktivaci 3-hydroxy-funkce, například methansulfonylovou skupinou, jako je tomu ve sloučenině vzorce XVI, může být zavedena nitrilová skupina nukleofilní substitucí za použití kyanidu sodného ve vhodném rozpouštědle při zvýšené teplotě.

Takto získaná sloučenina vzorce XVII může být převedena na aminomethylovou stavební jednotku vzorce XVIII hydrogenací vodíkem v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jakým je například rhodium na oxidu hlinitém.

Schema 4



Trimethylsilylkyanid může být v dobrých výtěžcích adován na ester kyseliny 3-ketocholanové vzorce XIX. Za zvolených reakčních podmínek (TMSCN, ZnJ<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se získá nitrilový derivát vzorce XX, ve kterém jsou všechny hydroxy-skupiny silylovány. V důsledku prostorové objemnosti trimethylsilylové skupiny je nitrilová skupina vedena do axiální polohy beta, přičemž diastereoselektivita je vyšší než 9:1 (Evans a kol., J.Org.Chem. 39 (1974) 914). Nitrilová funkce může být redukována systémem tvořeným natriumborohydridem a kyselinou trifluoroctovou v tetrahydrofuranu za vzniku 3beta-aminomethylového derivátu vzorce XXI.

Tímto způsobem se získají deriváty kyseliny cholanové, u kterých vedle dodatečného spojovacího členu X zůstává zachována původní 3alfa-hydroxy-funkce.

Vynález se dále týká použití sloučenin podle vynálezu pro výrobu léčiva. Za tímto účelem se sloučeniny obecného vzorce I rozpustí nebo suspendují ve farmakologicky přijatelných rozpouštědlech, jakými jsou jedno- nebo vícesytné alkoholy, jako například ethanol nebo glycerol, v triacetinu, olejích, jakými jsou například slunečnicový olej, rybí tuk, etherech, například v diethylenglykoldimethyletheru, nebo také v polyetherech, například v polyethylenglykolu, nebo také v přítomnosti dalších farmakologicky přijatelných polymerních nosičů, například polyvinylpyrrolidonu, nebo dalších farmaceuticky přijatelných přísad, jakými jsou škroby, cyklodextrin nebo polysacharidy. Sloučeniny podle vynálezu mohou být také podávány v kombinaci s jinými léčivy.

Sloučeniny obecného vzorce I se podávají v různých dávkovacích formách, výhodně perorálně ve formě tablet, kapslí nebo kapalin. Denní dávka se v závislosti na tělesné hmotnosti a konstituci pacienta pohybuje v rozmezí od 3 mg do 5000 mg, výhodně však v rozmezí od 10 do 1000 mg.

Sloučeniny podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti a hodí se zejména pro použití jako hypolipidemika.

Předmětem vynálezu je proto také léčivo na bázi sloučenin obecného vzorce I, jakož i použití těchto sloučenin jako léčiv, zejména pro snížení hladiny cholesterolu.

Ověření biologických účinků sloučenin podle vynálezu se provádí stanovením inhibice absorpce  $^3\text{H}$ -taurocholátu v buněčné membráně s kartáčkovým lemem králičího kyčelníku. Inhibiční test se provádí následujícím způsobem:

1. Příprava buněčné membrány s kartáčkovým lemem králičího kyčelníku

Příprava buněčné membrány s kartáčkovým lemem z buněk tenkého střeva se provádí tzv.  $Mg^{2+}$ -precipitační metodou. Králičí samečkové (Neuseeland, tělesná hmotnost 2 až 2,5 kg) se usmrtí intravenózní injekcí 0,5 ml vodného roztoku 2,5 mg Tetracain-HCl, 100 T 61<sup>R</sup> a 25 mg Mebezoniumjodidu. Vyjme se tenké střevo, načež se promyje ledově chladným fyziologickým roztokem. K přípravě buněčné membrány s kartáčkovým lemem se použije koncových sedm desetin tenkého střeva (měřeno v orálně-rektálním směru, tzn. koncový kyčelník, který obsahuje  $Na^{+}$ -závislý transportní systém žlučových kyselin). Vyjmutá střeva se v sáčcích z umělé hmoty zmrazí pod atmosférou dusíku na teplotu  $-80^{\circ}C$ . Za účelem přípravy membránových vesikul se zmražená střeva nechají roztát ve vodní lázni o teplotě  $30^{\circ}C$ . Seškrábe se sliznice a takto oddělená sliznice se suspenduje v 60 ml ledově chladného 12 mM Tris-HCl-puftru (pH 7,1), obsahujícího 300 mM manitu, 5 mM EGTA, 10 mg/l fenylmethylsulfonylfluoridu, 1 mg/l trypsinového inhibitoru ze sójových bobů (32 U/mg), 0,5 mg/l trypsinového inhibitoru z hovězích plic (193 U/mg) a 5 mg/l Bacitracinu. Po zředění ledově chladnou destilovanou vodou na objem 300 ml se směs homogenizuje za chlazení ledem v zařízení Ultraturrax (18-Stab, IKA Werk Stuaafen, SRN) po dobu 3 minut při 75 % z maximálního výkonu zařízení. Po přidání 3 ml 1M roztoku chloridu hořečnatého (finální koncentrace 10 mM) se homogenizovaná směs ponechá stát při teplotě  $0^{\circ}C$  přesně po dobu jedné minuty. Přídavek iontů  $Mg^{2+}$  má za následek agregaci a precipitaci buněčných membrán s výjimkou buněčných membrán s kartáčkovým lemem. Po 15 minutovém odstředování při  $3000 \times g$  (5000 otáček za minutu, rotor SS-34) se usazená peleta zavede do odpadu a supernatant, který obsahuje buněčné membrány s kartáčkovým lemem, se odstřeďuje po dobu 30 minut při  $267000 \times g$  (15000 otáček za minutu, rotor SS-34). Supernatant se odstraní a usazená peleta se opětovně homogenizuje v Potter Elvehjemově homogenizátoru (Braun, Melsungen, 900 otáček za minutu, 10 zdvihů) v 60 ml 12 mM Tris-HCl-puftru (pH 7,1) obsahujícího 60 mM manitu a 5 mM EGTA. Po přidání 0,1 ml 1M roztoku chloridu hořečnatého a 15 minutové inkubační době při teplotě  $0^{\circ}C$  se směs znovu odstřeďuje při  $3000 \times g$ . Supernatant se potom ještě odstřeďuje po

dobu 30 minut při 46000 x g (15000 otáček za minutu, rotor SS-34). Usazená peleta se vyjme 30 ml 10 mM Tris/Hepes-pufru (pH 7,4) obsahujícího 300 mM manitu a resuspenduje 20 zdvihy v Potter Elvehjemově homogenizátoru při 1000 otáčkách za minutu. Po 30 minutovém odstředování při 48000 x g (20000 otáček za minutu, rotor SS-34) se usazená peleta vyjme 0,5 až 2 ml Tris/Hepes-pufru (pH 7,4) obsahujícího 280 mM manitu (finální koncentrace 20 mg/ml) a resuspenduje pomocí tuberkulínové stříkačky s jehlou kalibru 27. Získané vesikuly membrán s kartáčkovým lemem se buď bezprostředně po jejich získání použijí k inhibičnímu testu anebo se přechovávají při teplotě  $-196^{\circ}\text{C}$  pod kapalným dusíkem ve 4 mg porcích.

## 2. Inhibice na $\text{Na}^+$ -závislé absorpce $^3\text{H}$ -taurocholátu ve vesikulách membrány s kartáčkovým lemem kyčelníku

Absorpce substrátů ve výše popsaných vesikulách membrán s kartáčkovým lemem se stanoví tzv. membránofiltrační technikou. 10  $\mu\text{l}$  vesikulární suspenze (100  $\mu\text{g}$  proteinu) se odpipetuje ve formě kapky na stěnu polystyrenové inkubační trubičky (11 x 70 mm), která obsahuje inkubační prostředí (90  $\mu\text{l}$ ) s odpovídajícími ligandy. Toto inkubační prostředí obsahuje 0,75  $\mu\text{l}$  (=0,75  $\mu\text{Ci}$   $^3\text{H}(\text{G})$ -taurocholátu (specifická aktivita 2,1 Ci/mMol), 0,5  $\mu\text{l}$  10mM taurocholátu, 8,75  $\mu\text{l}$  Natrium-transport-pufru (10 mM Tris/Hepes (pH 7,4), 100 mM manitu, 100 mM NaCl) (Na-T-P), popřípadě 8,75  $\mu\text{l}$  Kalium-transport-pufru (10 mM Tris/Hepes (pH 7,4), 100 mM manitu, 100 mM KCl) (K-T-P) a 80  $\mu\text{l}$  příslušného inhibičního roztoku, ve kterém je inhibitor rozpuštěn podle charakteru experimentu v Na-T-pufru, popřípadě K-T-pufru. Toto inkubační prostředí se zfiltruje přes polyvinylidenfluoridový membránový filtr (SYHV LO 4NS, 0,45  $\mu\text{m}$ , 4 mm  $\varnothing$ , Millipore, Eschborn SRN). Smíšením vesikul s inkubačním prostředím je zahájeno měření transportu. Koncentrace taurocholátu na počátku inkubace činí 50  $\mu\text{M}$ . Po uplynutí požadované inkubační doby (obvykle 1 minuta) se transport zastaví přidáním 1 ml ledově chladného přerušovacího roztoku (10 mM Tris/Hepes (pH 7,4), 150 mM KCl). Vzniklá směs se rychle odsaje za vakua 2,5 až 3,5 kPa přes membránový

filtr z nitrátu celulózy (ME 25, 0,45  $\mu$ m, 25 mm průměr, Schleicher u. Schuell, Dassell, SRN). Filtr se potom promyje 5 ml ledově chladného přerušovacího roztoku.

Za účelem změření absorpce radioaktivně značeného taurocholátu se membránový filtr rozpustí ve 4 ml scintilátoru Quickszint 361 (Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt, SRN) a radioaktivita se změří kapalinově-scintilačním měřením v měřícím přístroji TriCarb 2500 (Canberra Packard GmbH, Frankfurt, SRN). Naměřené hodnoty se po kalibraci přístroje pomocí standardních vzorků a po korekci na případnou chemiluminiscenci získají jako rpm (rozpady za minutu).

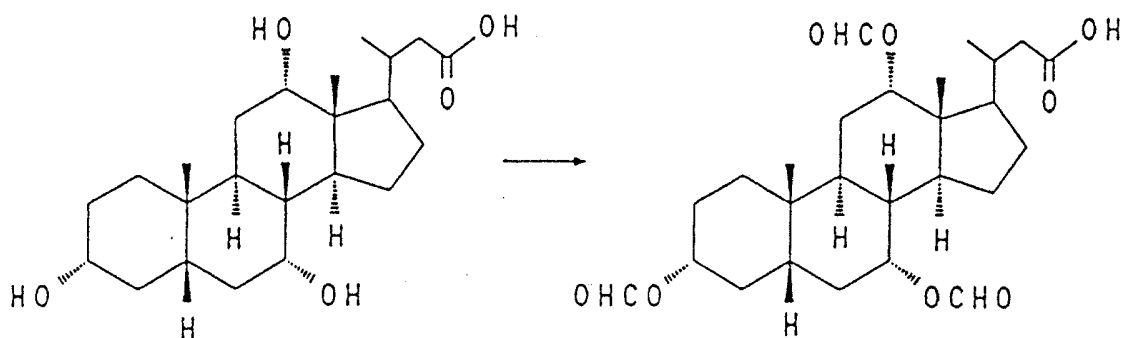
Kontrolní hodnoty se stanoví jak v Na-T-P, tak i v K-T-P. Rozdíl mezi absorpcí v Na-T-P a K-T-P odpovídá  $\text{Na}^+$ -závislému podílu transportu. Jako hodnota  $\text{IC}_{50}\text{Na}^+$  se označuje taková koncentrace inhibitoru, která má za následek snížení  $\text{Na}^+$ -závislého transportního podílu o 50 %, vztaženo na kontrolní hodnoty.

Farmakologické údaje zahrnují sérii testů, při kterých byla zkoumána interakce sloučenin podle vynálezu s intestinálním transportním systémem žlučových kyselin v tenkém střevu. Získané výsledky jsou shrnuty v dále zařazené tabulce 11.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn příklady jeho konkrétního provedení, které mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

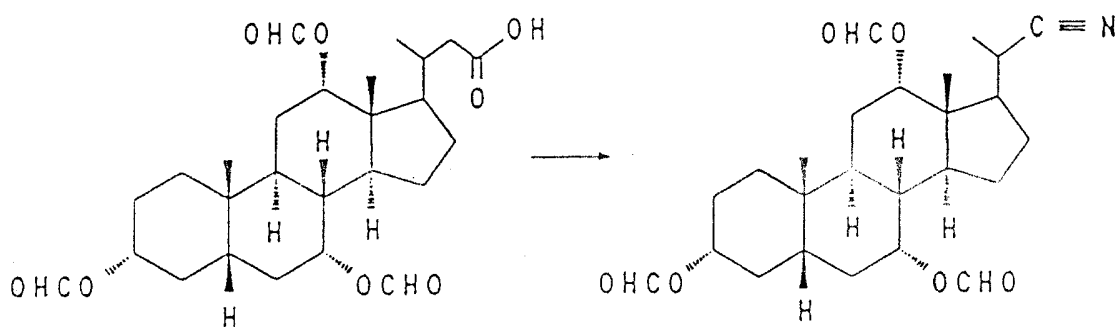
#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1



48 g (122 mmolů) kyseliny 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihydroxy-24-nor-23-cholanové (= kyselina norcholová), 200 ml kyseliny mravenčí a 1 ml kyseliny chloristé (60%) se míchá při teplotě 50 °C po dobu 1,5 hodiny, načež se směs ochladí na okolní teplotu a k takto ochlazené směsi se přidá 160 ml anhydridu kyseliny octové. Směs se potom míchá ještě 15 minut, načež se nalije na 1,5 l vody. Pevný podíl se odsaje a promyje 1 l vody. Zbytek se rozpustí v 700 ml etheru a získaný roztok se třikrát promyje vodou. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí. Výtěžek: 52 g (89 %) sloučeniny z příkladu 1. Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl) C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub> (478), 485 (M+Li<sup>+</sup>).

### Příklad 2



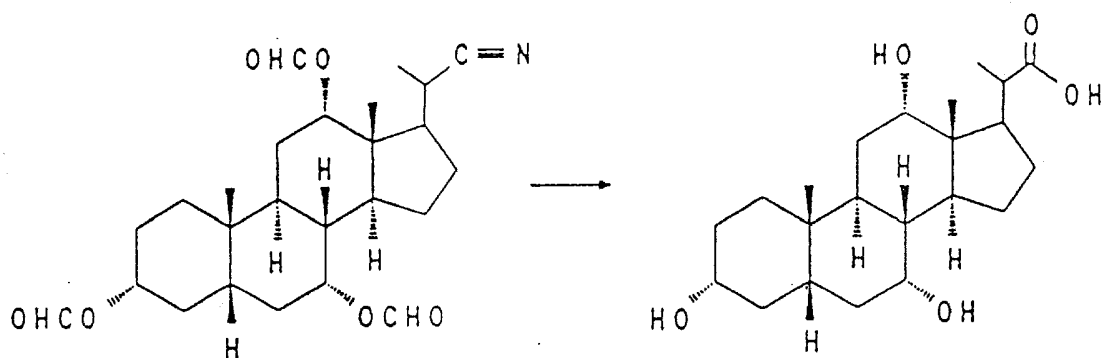


5 g (10,4 mmolu) sloučeniny z příkladu 1 se při teplotě 0 °C rozpustí ve 20 ml kyseliny trifluoroctové a 5 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové. V průběhu jedné hodiny se k získanému roztoku po částech přidá 840 mg (12 mmolů) dusitanu sodného. Směs se potom ještě míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a potom po dobu dvou hodin při teplotě 40 °C. Roztok se znovu ochladí na teplotu 0 °C, neutralizuje se 5N hydroxidem sodným a extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí. Po chromatografii získaného zbytku na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 se získá 3,1 g (67 %) sloučeniny z příkladu 2.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$C_{25}H_{35}NO_6$  (445), 452 ( $M+Li^+$ ).

### Příklad 3



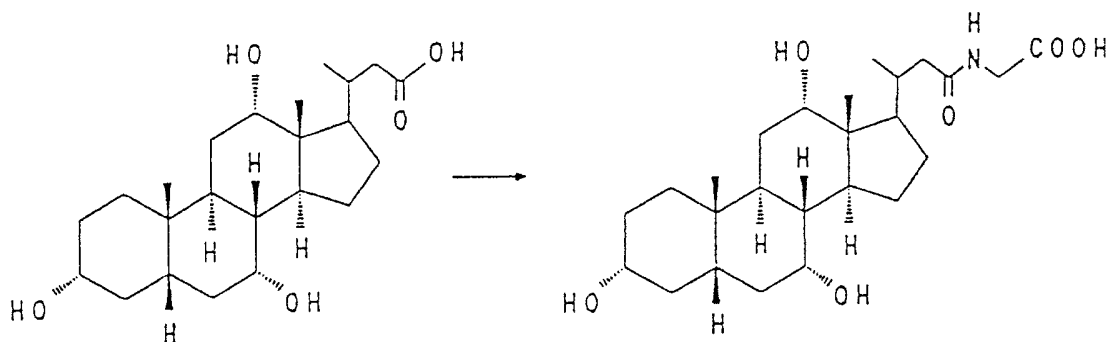
1,5 g (3,37 mmolu) sloučeniny z příkladu 2 a 5 g hydroxidu draselného se rozpustí v 50 ml směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 1:1 a získaný roztok se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po ukončení reakce (průběh reakce je sledován chromatografií na tenké vrstvě) se ethanol odežene a zbytek se promyje etherem. Vodná fáze se okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou a třikrát extrahuje ethylacetátem. Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí. Získá

se 1,25 g (97 %) sloučeniny z příkladu 3.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$C_{22}H_{36}O_5$  (380), 387 ( $M+Li^+$ ).

#### Příklad 4

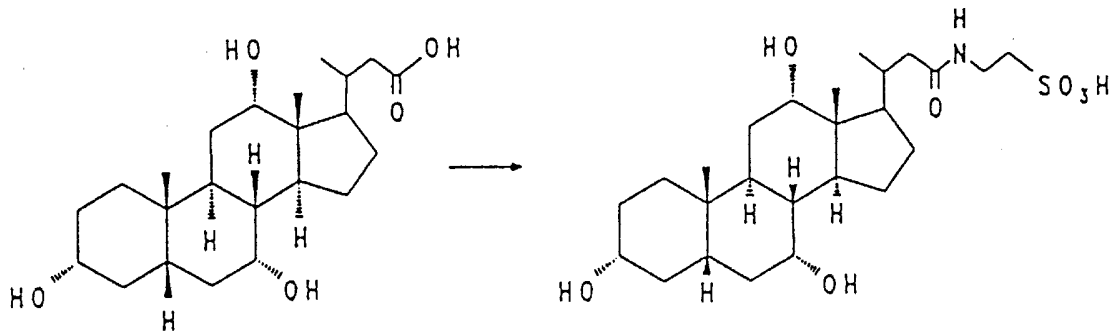


500 mg (12,87 mmolu) kyseliny 3alfa,7alfa,12alfa-tri-hydroxy-24-nor-23-cholanové a 370 mg (36 mmolů) N-methylmorfolinu se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu. K získanému roztoku se při teplotě 10 °C přidá 0,34 ml (36 mmolů) ethylesteru kyseliny chlormravenčí. Po 15 minutách se po kapkách přidá roztok 270 mg (36 mmolů) glycinu v 5 ml 1N hydroxidu sodného. Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se potom zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 8:2. Získá se 320 mg (56 %) sloučeniny z příkladu 4.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA):

$C_{25}H_{41}NO_6$  (451), 452 ( $M+H^+$ ).

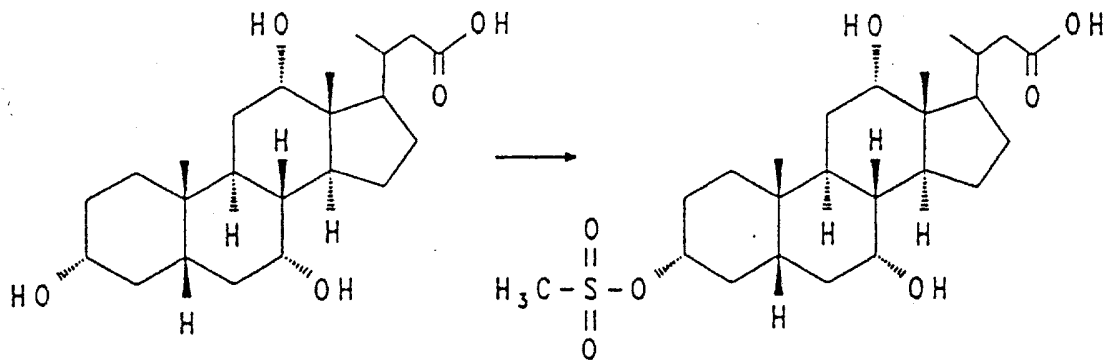
#### Příklad 5



Způsobem popsaným v příkladu 4 se z 500 mg (12,67 mmolu) kyseliny norcholové a 450 mg (836 mmolů) taurinu získá 340 mg (53 %) sloučeniny z příkladu 5.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA):  
 $C_{25}H_{43}NO_7S$  (501), 502 ( $M+H^+$ ).

#### Příklad 6



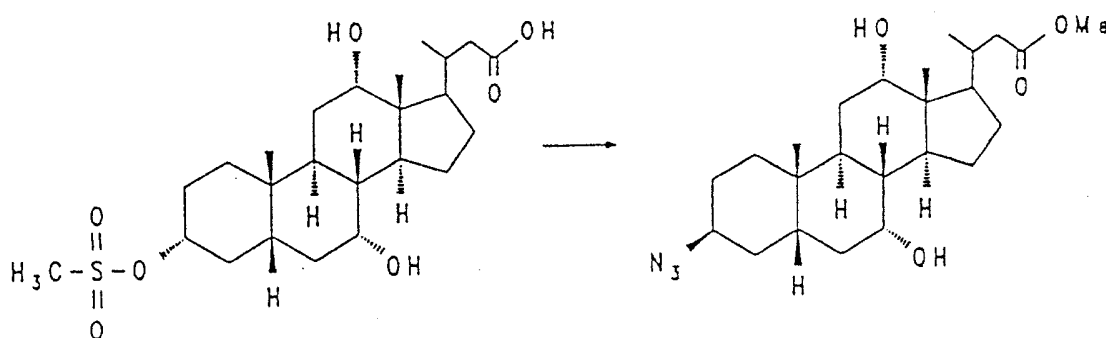
10 g (25,3 mmolu) kyseliny norcholové se rozpustí v 50 ml pyridinu. K získanému roztoku se potom po kapkách přidá při teplotě 0 °C 2,6 ml chloridu kyseliny methansulfonové. Směs se potom míchá po dobu 3 hodin při okolní teplotě. Reakční směs se nalije do ledové vody a směs se třikrát extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí. Surový produkt se ponechá vykrytalizovat z diisopropyl-

etheru, krystaly se odsají a vysuší za vakua. Získá se 11,2 g (93 %) sloučeniny z příkladu 6.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$C_{24}H_{40}O_7S$  (472), 485 ( $M+2Li^+-H^+$ ).

### Příklad 7

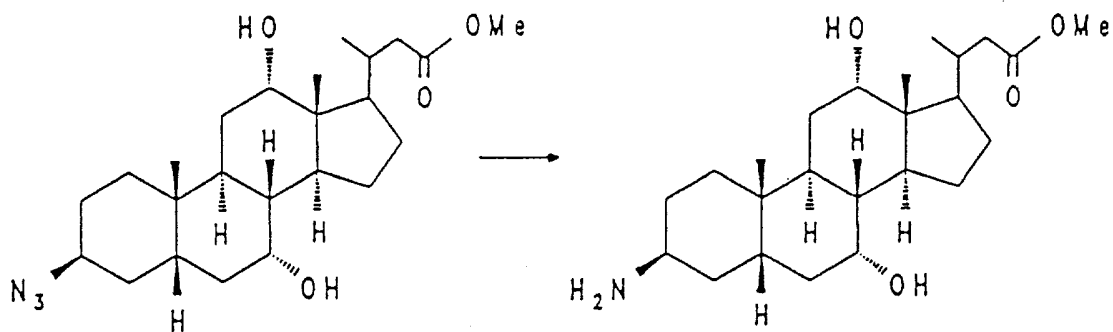


38,7 g (81,9 mmolu) sloučeniny z příkladu 6 a 6,9 g (106 mmolů) azidu sodného se míchá po dobu 2,5 hodiny při teplotě  $130^{\circ}C$  ve 350 ml dimethylformamidu. Po ochlazení se směs nalije na 1,5 l ledové vody a získaná směs se třikrát extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí. Surový produkt se potom esterifikuje po dobu 2 hodin při okolní teplotě v methanolicím roztoku kyseliny chlorovodíkové připraveném ze 100 ml methanolu a 14 ml acetylchloridu. V rámci zpracování se směs částečně zahustí a produkt se nalije na 1 l vody a třikrát extrahuje ethylacetátem. Po vysušení a zahuštění organické fáze se surový produkt chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 6:4. Získá se 9,0 g (25 %) sloučeniny z příkladu 7.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

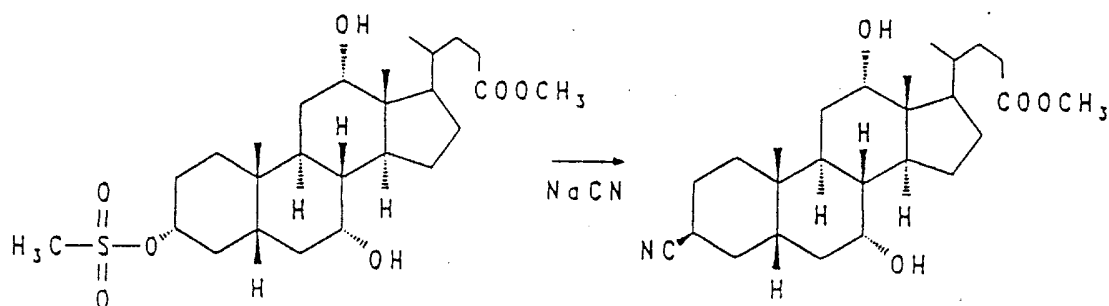
$C_{24}H_{39}N_3O_4$  (433), 440 ( $M+Li^+$ ).

### Příklad 8



8,0 g (18,5 mmolu) sloučeniny z příkladu 7 se ve 220 ml ethylacetátu hydrogenuje vodíkem v přítomnosti asi 50 mg 10% paladia na uhlí. Po ukončení reakce se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí. Po chromatografii zbytku za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a triethylaminu v objemovém poměru 95:5 se získá 6,0 g (80 %) sloučeniny z příkladu 8. Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):  $C_{24}H_{41}NO_4$  (407), 414 ( $M+Li^+$ ).

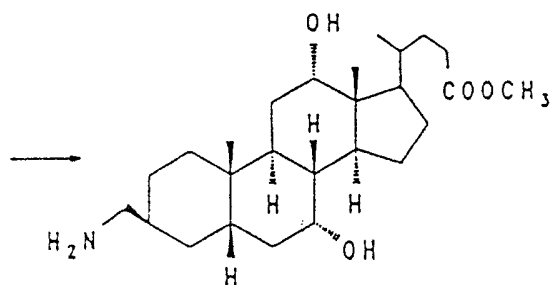
### Příklad 9



4,3 g (8,6 mmolu) mesylátu (viz EP-A-0 489 423) v 80 ml bezvodého dimethylformamidu se zahřívá s 0,42 g (8,6 mmolu)

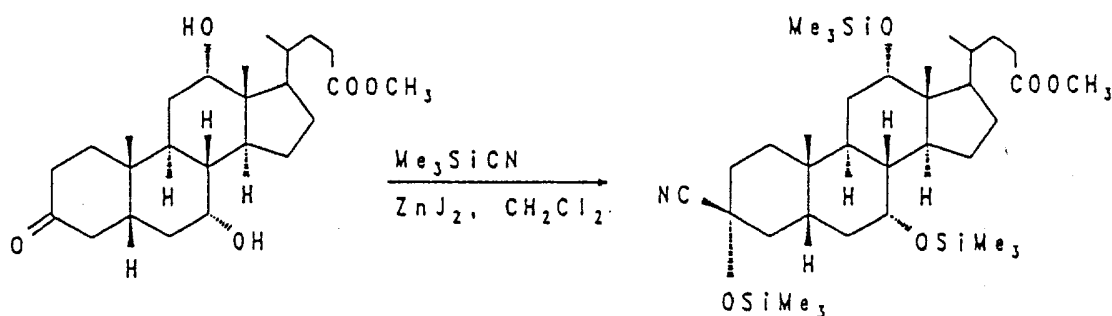
kyanidu sodného po dobu 3 hodin na teplotu 100 až 110 °C. Směs se nalije na ledovou vodu, extrahuje ethylacetátem a zbytek po zahuštění organické fáze se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a heptanu v objemovém poměru 2:1). Získá se 890 mg (25 %) nitrilu. Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):  
 $C_{26}H_{41}NO_4$  (431), 438 (M+Li<sup>+</sup>).

Příklad 10



1,5 g (3,48 mmolu) nitrilu z příkladu 9 se hydrogenuje po dobu 24 hodin při tlaku 14 MPa a teplotě 50 °C ve 100 ml methanolu s přídavkem 10 ml koncentrovaného roztoku amoniaku a 1 g 5% rhodia na oxidu hlinitém. Hydrogenační katalyzátor se odsaje, filtrát se zahustí a zbytek se přečistí na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného roztoku amoniaku v objemovém poměru 100:15:2. Získá se 1,1 g (73 %) aminu z příkladu 10. Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):  
 $C_{26}H_{45}NO_4$  (435), 442 (M+Li<sup>+</sup>)

Příklad 11A

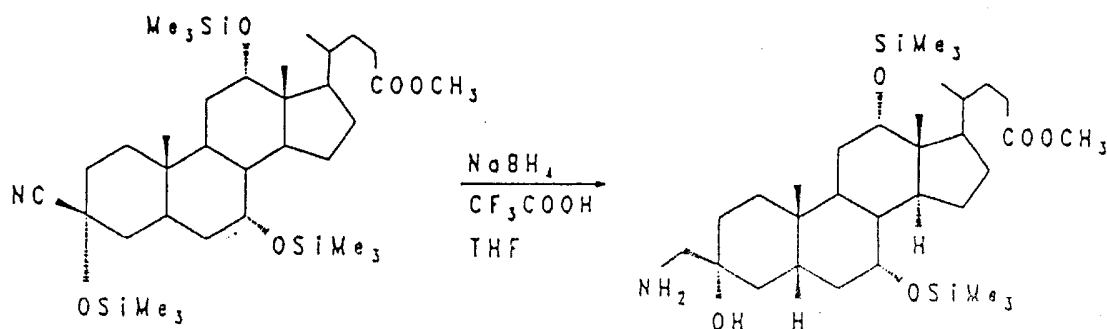


K 9 g (21,4 mmolu) ketonu (viz schema 4) se pod ochrannou atmosférou argónu a v 50 ml bezvodého dichlormethanu přidá 270 mg bezvodého jodidu zinečnatého, načež se za chlazení ledem po částech přidá 10 ml (3,5 ekv.) trimethylsilylkyanidu. Po asi 1,5 hodiny je reakce ukončena. Zbytek získaný po zahuštění se přečistí chromatograficky na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí n-heptanu a ethylacetátu v objemovém poměru 10:1. Získá se 12,1 g (85 %) produktu ve formě bezbarvého oleje, který je z velké míry (více než 9:1) tvořen jedním stereoizomerem.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA, LiCl):

$\text{C}_{35}\text{H}_{65}\text{NO}_5\text{Si}_3$  (664), 671 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ ).

Příklad 11B

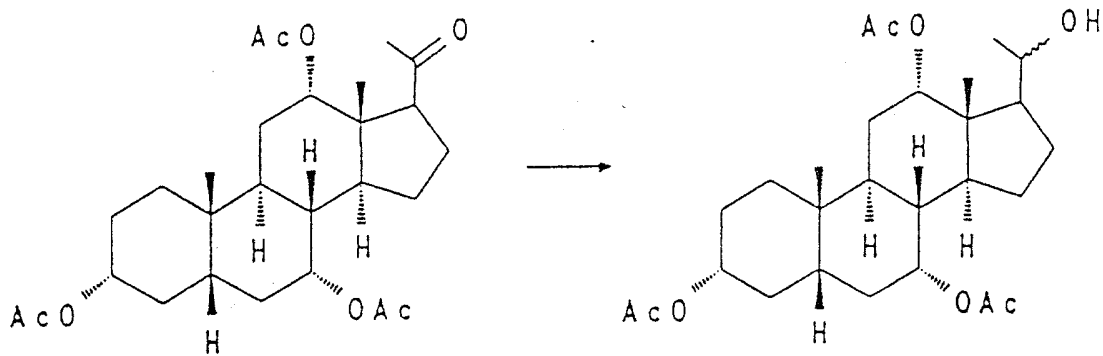


K suspenzi 1,036 g (827,4 mmolu) natriumborohydridu v bezvodém tetrahydrofuranu se nejdříve přidá 2,1 ml (27,4 mmolu) kyseliny trifluoroctové, načež se směs míchá po dobu 15 minut a následně se přidá za chlazení ledem 12,1 g (18,2 mmolu) nitrilu z příkladu 11A ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po 24 hodinách při okolní teplotě se směs zpracuje přidáním vody a etheru, načež se organická fáze vytřepe do hydrogenuhličitanového roztoku a zbytek se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí methylenchloridu, methanolu a koncentrovaného roztoku amoniaku v objemovém poměru 100:10:1,5. Získá se 7,83 g (48 %) aminu.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$C_{32}H_{61}NO_5Si_2$  (596), 603 (M+Li<sup>+</sup>).

#### Příklad 12A



20 g (42 mmolů) methylketonu (viz schema 2) se rozpustí ve 400 ml methanolu, načež se k získanému roztoku přidá 2,48 g (64 mmolů) natriumborohydridu a získaná směs se míchá po dobu 45 minut. Po přidání 400 ml vody se opatrně přidává 2N kyselina chlorovodíková až k dosažení pH 3. Směs se zahustí, ke zbytku se opětovně přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší a zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklo-



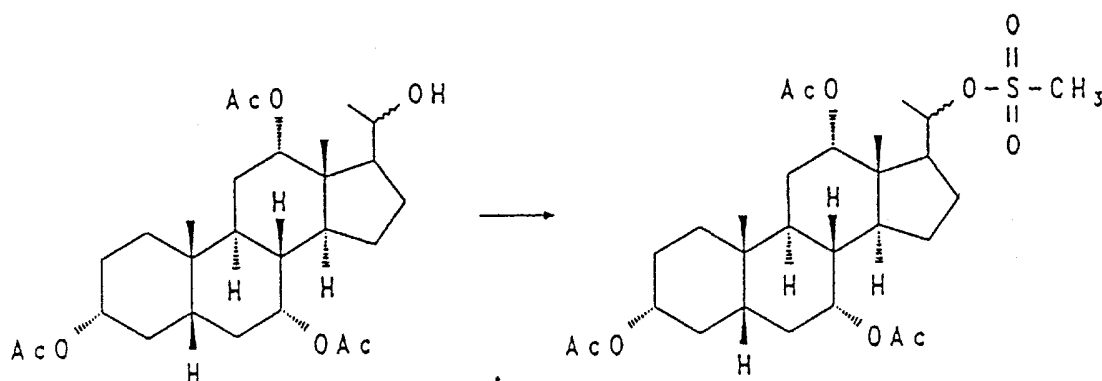
hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1.

Výtěžek: 15,1 g (75 %).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$C_{27}H_{42}O_7$  (478), 485 ( $M+Li^+$ ).

Příklad 12B

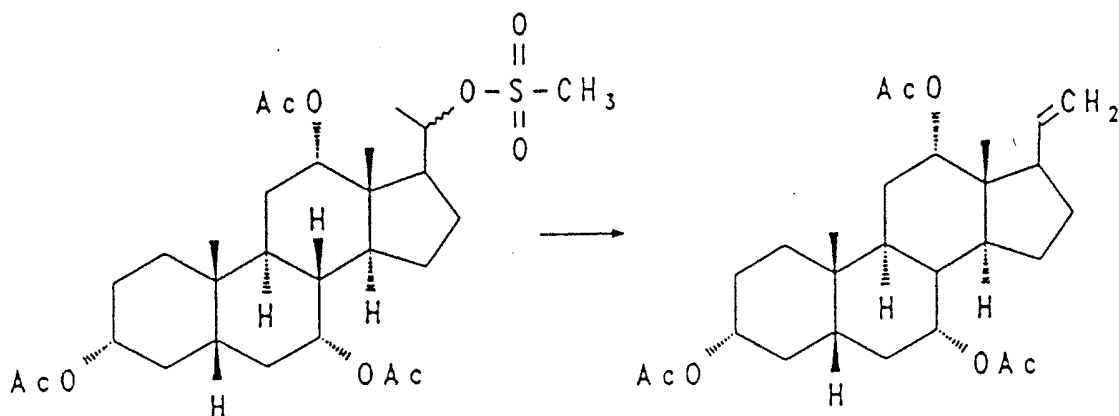


15,1 g (31,5 molu) alkoholu (příklad 12A) se rozpustí ve 250 ml dichlormethanu a 250 ml pyridinu, načež se k získanému roztoku přidají při teplotě 0 °C 4 g (35 mmolů) chloridu kyseliny methansulfonové a směs se míchá po dobu dvou hodin při okolní teplotě. V rámci zpracování se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Po vysušení a zahuštění ethylacetátové fáze se získá 17,5 g mesylové sloučeniny, která může být použita v následujícím reakčním stupni bez dalšího čistění.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$C_{28}H_{44}O_9S$  (556), 563 ( $M+Li^+$ ).

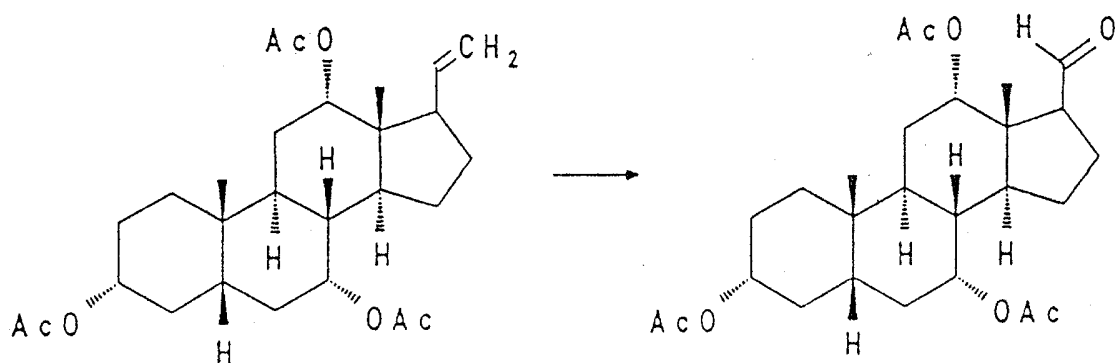
Příklad 12C



18 g (32,3 mmolu) sloučeniny z příkladu 12B a 80 ml diazabicykloundecenu se rozpustí ve 400 ml dimethylformamidu. Získaný roztok se potom zahřívá po dobu 16 hodin na teplotu 100 °C. Po ochlazení se reakční směs zahustí a chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 7:3. Výtěžek činí 9,6 g (64 %).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):  
C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (460), 467 (M+Li<sup>+</sup>).

#### Příklad 12D



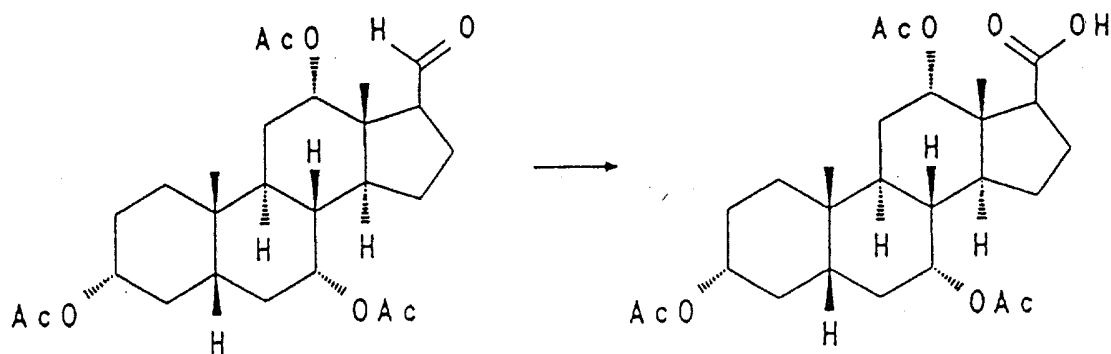
13 g (28,2 mmolu) sloučeniny z příkladu 12C se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá 10 ml

pyridinu, načež se směs ochladí na teplotu  $-60^{\circ}\text{C}$ . Potom se do směsi zavádí za míchání ozon až do modrého zbarvení směsi. Směs se potom propláchne dusíkem, ohřeje na okolní teplotu a k takto ohřáté směsi se přidá dimethylsulfid. Reakční směs se zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 7:3. Získá se 5,8 g (44 %) aldehydu.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$  (462), 469 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ ).

#### Příklad 12E

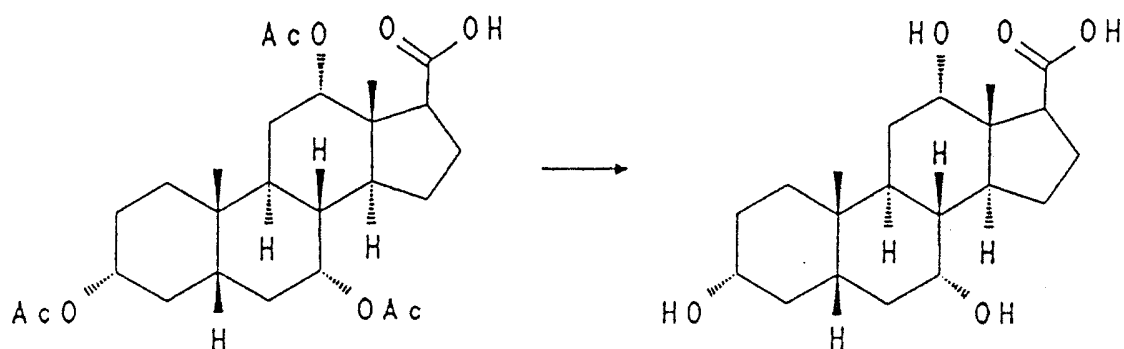


Aldehyd z příkladu 12D se oxiduje Jonesovou oxidací (J.Chem.Soc. 1953, 2548) na volnou C-20-karboxylovou kyselinu z příkladu 12E.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_8$  (478), 485 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ ).

#### Příklad 12F

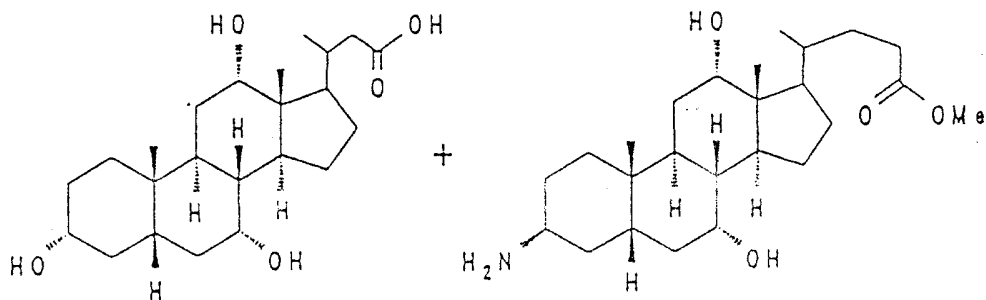


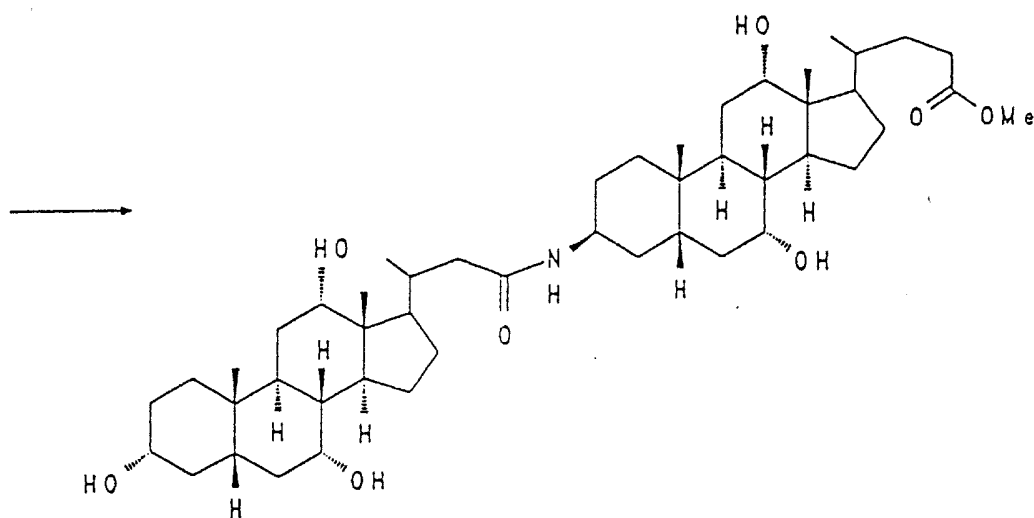
550 mg (1,15 mmolu) sloučeniny z příkladu 12E se rozpustí ve 20 ml ethanolu a k získanému roztoku se přidá 10 ml 2N hydroxidu sodného a získaná směs se míchá po dobu 24 hodin při okolní teplotě. Přidá se voda a organické rozpouštědlo se odežene. Hodnota pH se nastaví 2N kyselinou chlorovodíkovou na 3 až 4. Potom se směs zcela zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí chloroformu a methanolu v objemovém poměru 4:1. Získá se 270 mg (67 %) požadovaného produktu.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

$C_{20}H_{32}O_5$  (352), 359 ( $M+Li^+$ ).

### Příklad 13



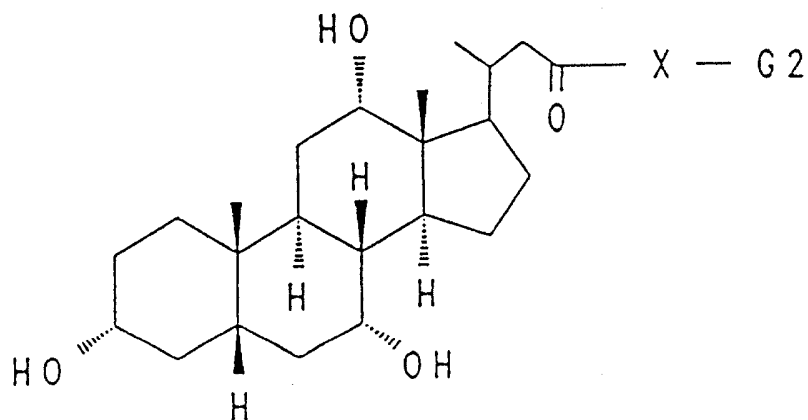


2,0 g (5,01 mmolu) kyseliny 2alfa,7alfa,12alfa-trihydroxy-24-nor-23-cholanové, 2,1 g (4,98 mmolu) methylesteru kyseliny 3beta-amino-7alfa,12alfa-dihydroxy-24-cholanové (viz EP-A-0 417 725), 1,36 g (10 mmolů) hydrobenzotriazolu a 1,04 g (5,4 mmolu) dicyklohexylkarbodiimidu se míchá ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu po dobu 24 hodin při okolní teplotě. Reakční směs se zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí chloroformu a methanolu v objemovém poměru 85:15. Získají se 3,0 g (75 %) sloučeniny z příkladu 13.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

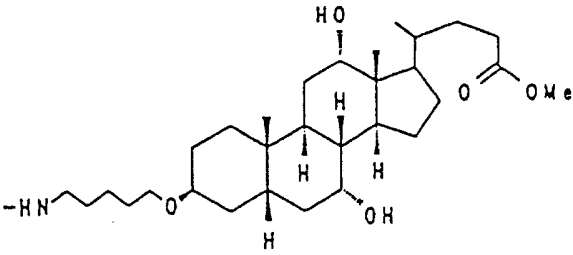
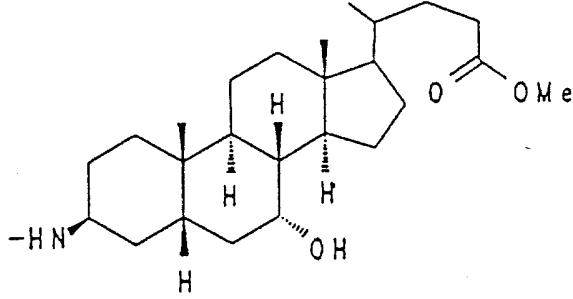
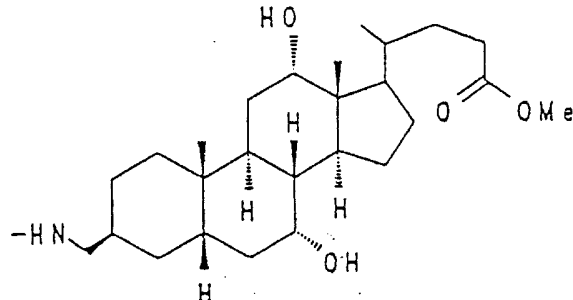
$C_{48}N_7O_8$  (798), 805 ( $M+Li^+$ ).

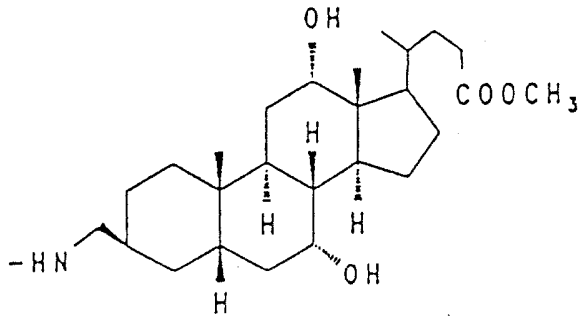
Postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 13, se připraví sloučeniny z příkladů 14 až 31 uvedené v tabulkách 1 až 3 (reaktivní deriváty -X-G2 jsou popsány v EP-A-0 489 423 nebo v EP-A-0 417 725).



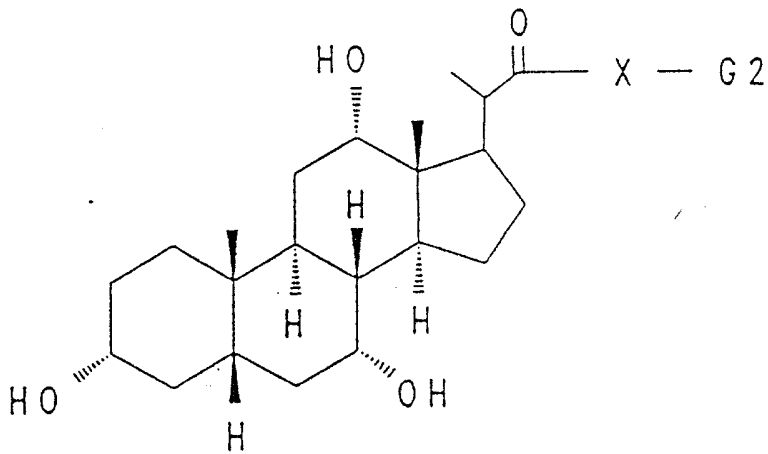
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
14		$C_{50}H_{83}NO_9$ (842), 849 ( $M + Li^+$ )
15		$C_{52}H_{87}NO_{10}$ (886), 893 ( $M + Li^+$ )

MS(FAB, 3-NBA/LiCl) = hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,  
3-NBA/LiCl)

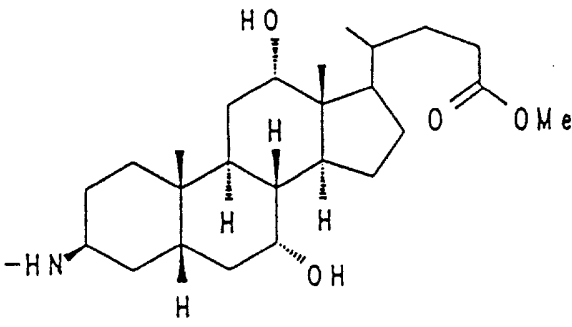
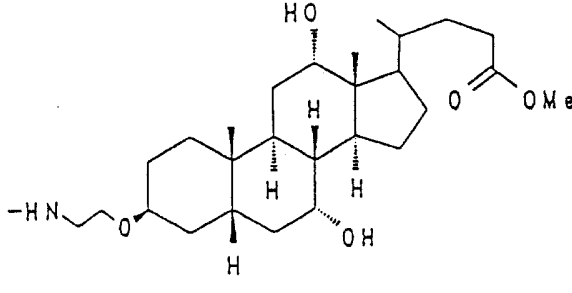
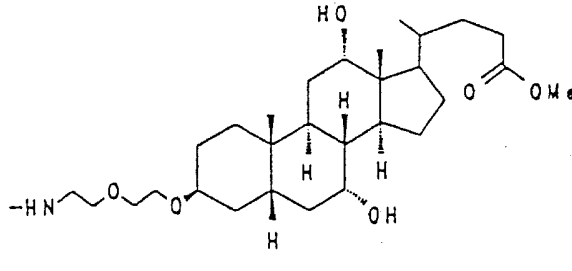
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
16		$C_{54}H_{91}NO_9$ (898), 905 ( $M + Li^+$ )
17		$C_{48}H_{79}NO_7$ (782), 789 ( $M + Li^+$ )
18		$C_{49}H_{81}NO_8$ (812), 819 ( $M + Li^+$ )

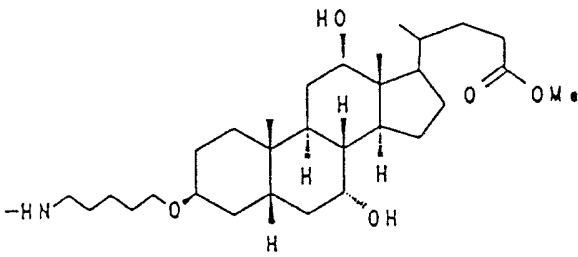
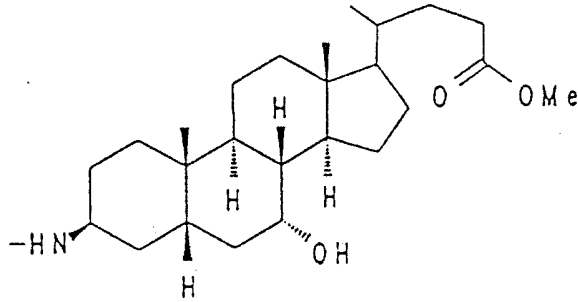
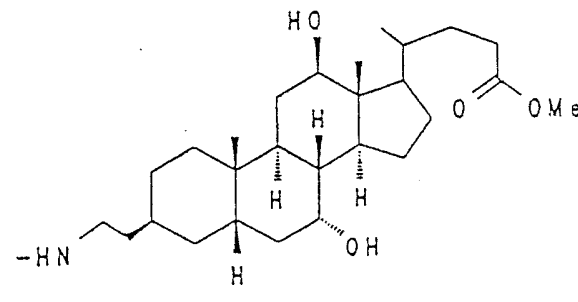
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
19	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a methyl ester group (-COOCH<sub>3</sub>) at C-17 and a primary amine group (-NH<sub>2</sub>) at C-20. Hydroxyl groups are present at C-3, C-14, and C-15. Methyl groups are at C-10 and C-13. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	C <sub>55</sub> H <sub>97</sub> NO <sub>9</sub> Si <sub>2</sub> (972), 979 (M+Li <sup>+</sup> )

Tabulka 2

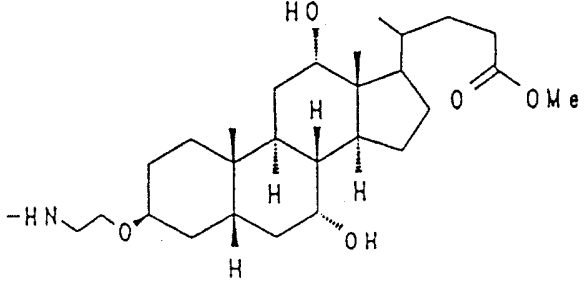
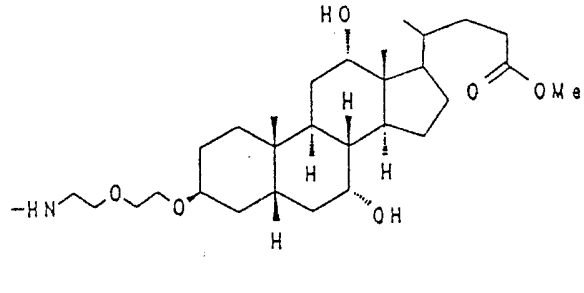
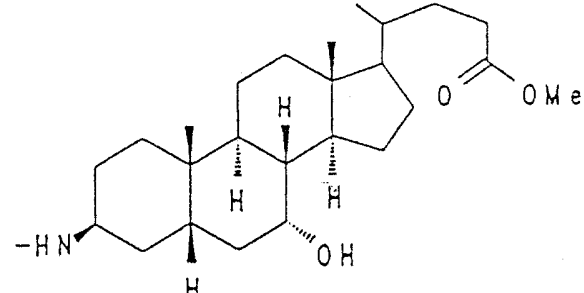


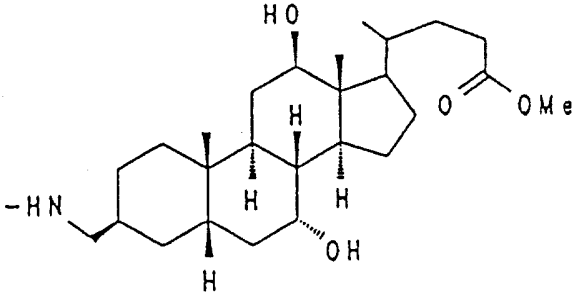


Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
20	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a methyl ester side chain at C-17 and a primary amine group (-NH-) at C-3. The stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	$C_{47}H_{77}NO_8$ (784), 791 ( $M+Li^+$ )
21	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a methyl ester side chain at C-17 and a primary amine group (-NH-) connected to the C-3 position via an ethoxy chain (-OCH2CH2-).</p>	$C_{49}H_{81}NO_9$ (828), 835 ( $M+Li^+$ )
22	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a methyl ester side chain at C-17 and a primary amine group (-NH-) connected to the C-3 position via a diethoxy chain (-OCH2CH2OCH2CH2-).</p>	$C_{51}H_{85}NO_{10}$ (872), 879 ( $M+Li^+$ )

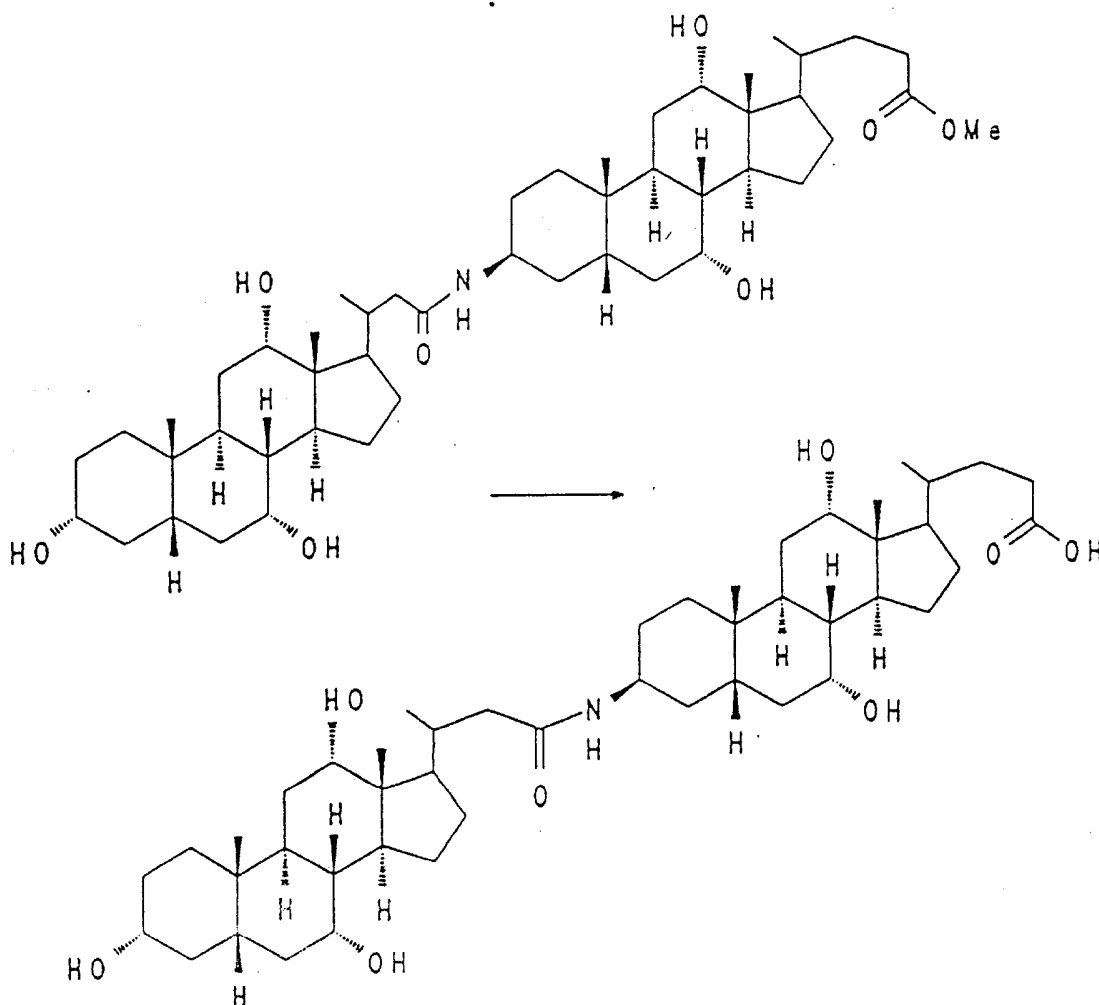
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
23	 <p>The structure shows a pentacyclic steroid nucleus. At C-6, there is a hydroxyl group (HO) and a 2-hydroxyethylamino group (-NH-CH2-CH2-OH) attached to the ring. At C-3, there is a hydroxyl group (OH). At C-20, there is a methyl ester group (-C(=O)OMe). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at various positions.</p>	$C_{53}H_{89}NO_9$ (884), 891 ( $M + Li^+$ )
24	 <p>The structure shows a pentacyclic steroid nucleus. At C-6, there is an amino group (-NH2). At C-3, there is a hydroxyl group (OH). At C-20, there is a methyl ester group (-C(=O)OMe). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	$C_{47}H_{77}NO_7$ (768), 775 ( $M + Li^+$ )
25	 <p>The structure shows a pentacyclic steroid nucleus. At C-6, there is a propylamino group (-NH-CH2-CH2-CH3). At C-3, there is a hydroxyl group (OH). At C-20, there is a methyl ester group (-C(=O)OMe). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	$C_{49}H_{81}NO_8$ (812), 819 ( $M + Li^+$ )



Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
28	 <chem>COC(=C)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C[C@H]5[C@@H](COCCN)CC[C@]51</chem>	$C_{47}H_{77}NO_9$ (800), 807 ( $M+Li^+$ )
29	 <chem>COC(=C)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C[C@H]5[C@@H](COCCOCCN)CC[C@]51</chem>	$C_{49}H_{81}NO_{10}$ (844), 851 ( $M+Li^+$ )
30	 <chem>COC(=C)CC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C[C@H]5[C@@H](N)CC[C@]51</chem>	$C_{45}H_{73}NO_7$ (740), 747 ( $M+Li^+$ )

Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
31		C <sub>46</sub> H <sub>75</sub> NO <sub>7</sub> (754), 761 (M+Li <sup>+</sup> )

Příklad 32



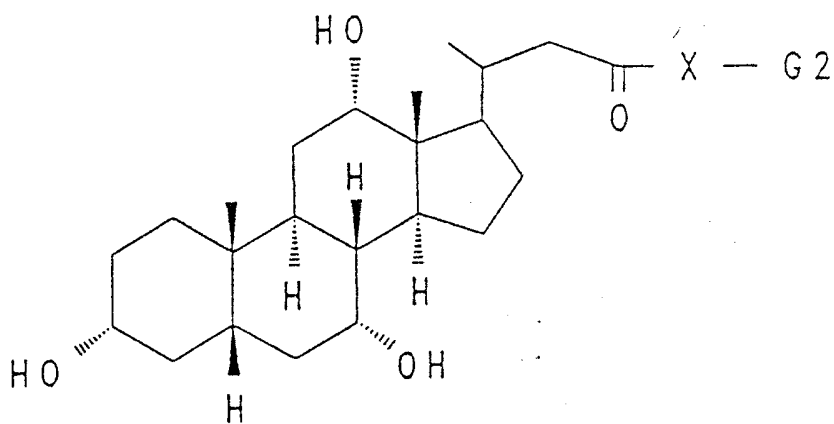
3,0 g (3,76 mmolu) sloučeniny z příkladu 13 se rozpustí v 80 ml ethanolu, načež se k získanému roztoku přidá 30 molů 1N vodného hydroxidu sodného a získaná směs se míchá po dobu 16 hodin při okolní teplotě. V rámci zpracování reakční směsi se přidá 30 ml vody a alkohol se zcela odežene. Po okyselení 1N kyselinou chlorovodíkovou se vyloučená sraženina odsaje, promyje vodou a vysuší za vakua. Získá se 2,5 g (85 %) sloučeniny z příkladu 32.

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, 3-NBA/LiCl):

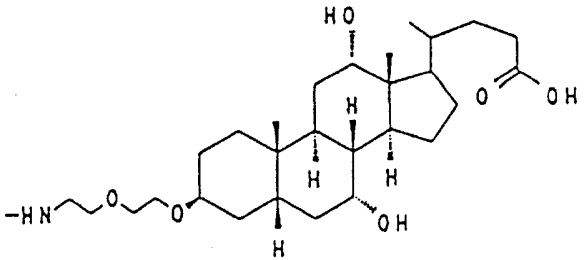
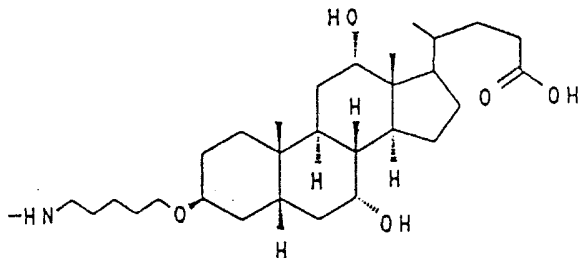
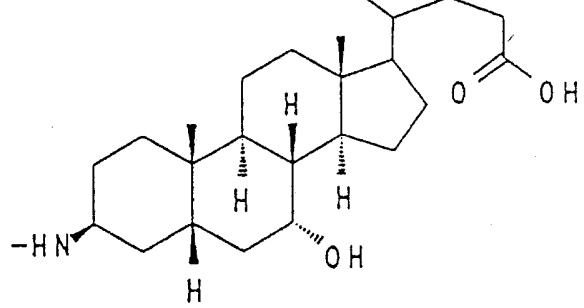
$C_{47}H_{77}NO_8$  (784), 791 ( $M+Li^+$ ).

Postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 32, se z příslušných methylesterů (tabulky 1 až 3) získají sloučeniny z příkladů 33 až 50 uvedené v tabulkách 4 až 6.

Tabulka 4

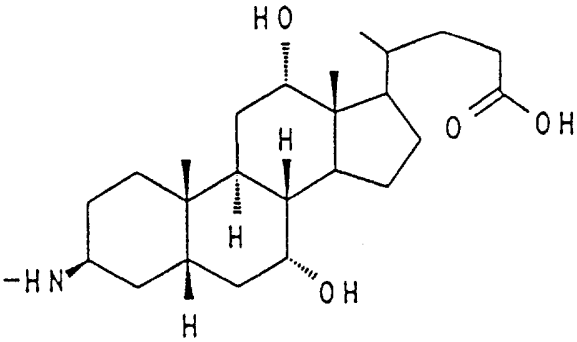
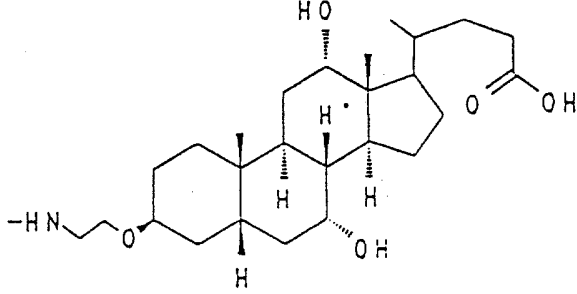
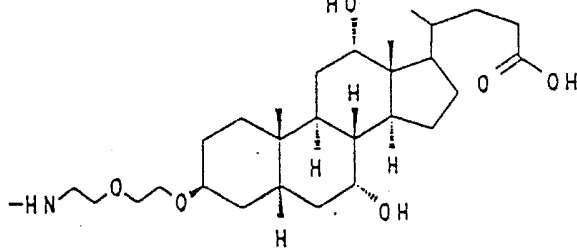


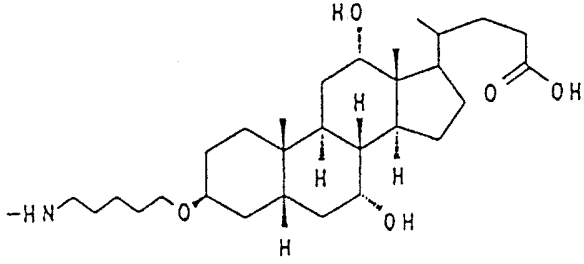
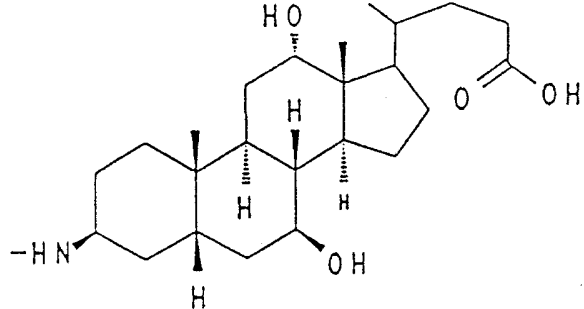
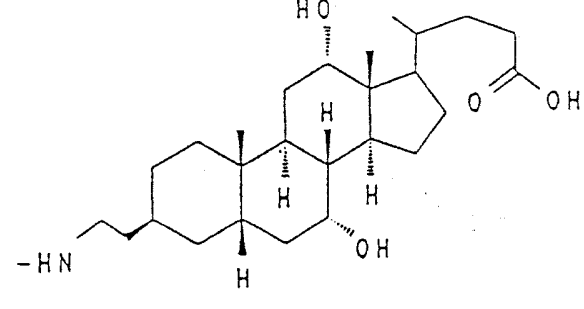
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
33	<p>The diagram shows a steroid nucleus with a 2-aminoethoxy group at C-3. It has hydroxyl groups at C-14 and C-15. Methyl groups are at C-10 and C-13. A side chain is attached at C-17, consisting of a methylene group, a methyl group, another methylene group, and a carboxylic acid group.</p>	$C_{49}H_{81}NO_9$ (828), 835 ( $M+Li^+$ )

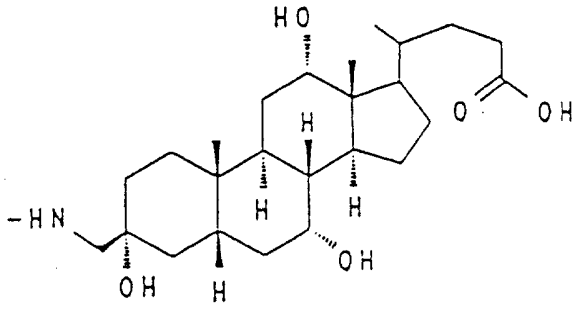
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LICI)
34		$C_{51}H_{85}NO_{10}$ (872), 879 ( $M+Li^+$ )
35		$C_{53}H_{89}NO_9$ (884), 891 ( $M+Li^+$ )
36		$C_{47}H_{77}NO_7$ (768), 775 ( $M+Li^+$ )



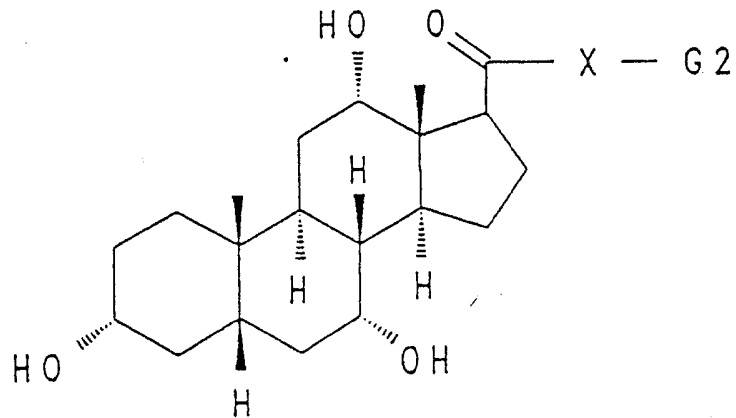


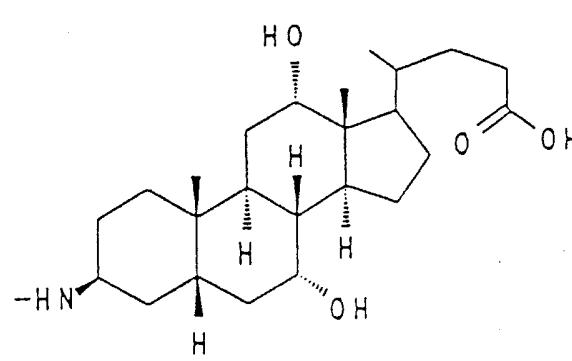
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
39		$C_{46}H_{75}NO_8$ (770), 777 ( $M+Li^+$ )
40		$C_{48}H_{79}NO_9$ (814), 821 ( $M+Li^+$ )
41		$C_{50}H_{83}NO_{10}$ (858), 865 ( $M+Li^+$ )

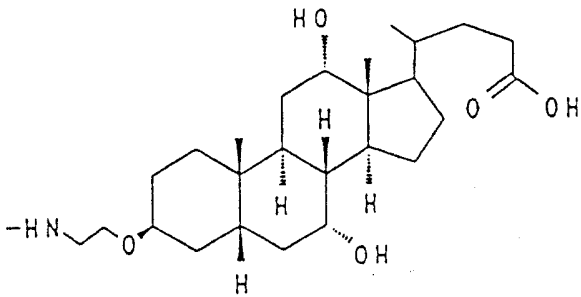
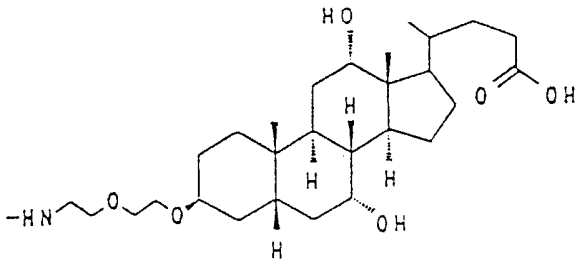
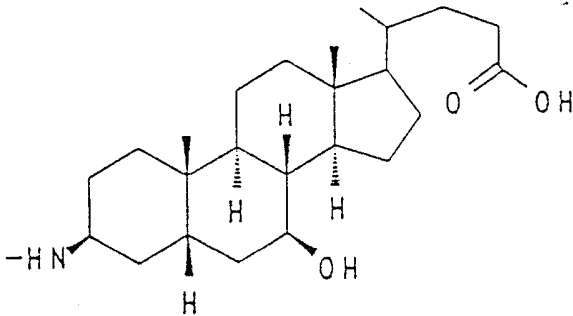
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
42		$C_{52}H_{87}NO_9$ (870), 877 ( $M+Li^+$ )
43		$C_{46}H_{75}NO_7$ (754), 755 ( $M+Li^+$ )
44		$C_{48}H_{79}NO_8$ (798), 805 ( $M+Li^+$ )

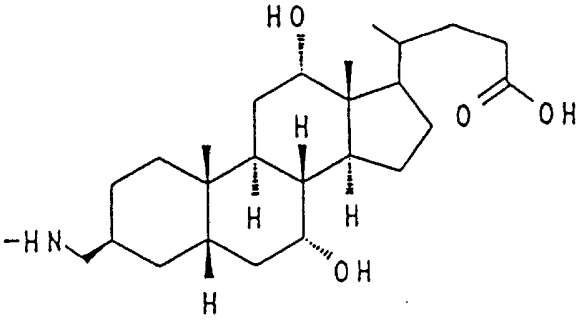
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
45		$C_{47}H_{77}NO_9$ (800), 807 ( $M+Li^+$ )

Tabulka 6



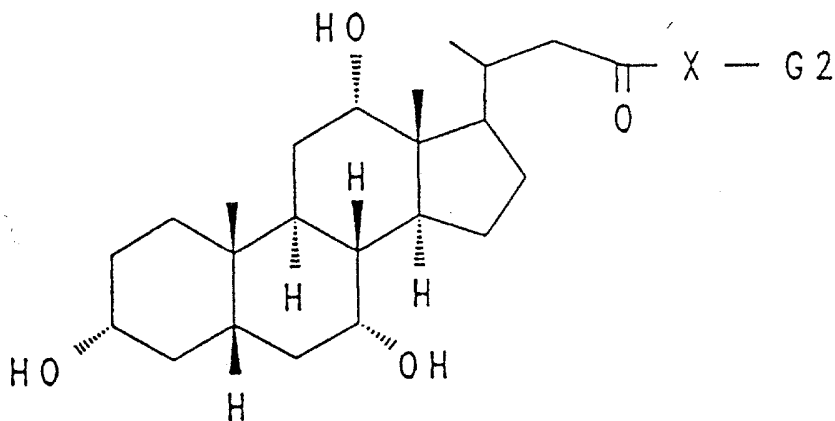
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
46		$C_{44}H_{71}NO_8$ (742), 749 ( $M+Li^+$ )

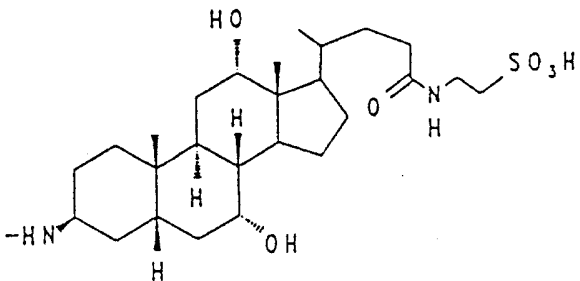
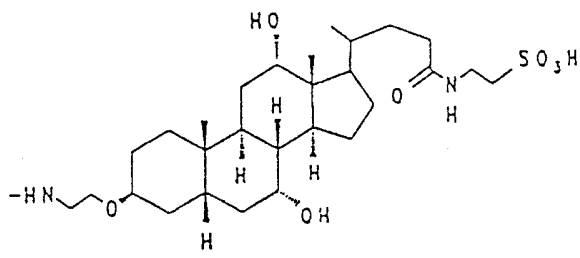
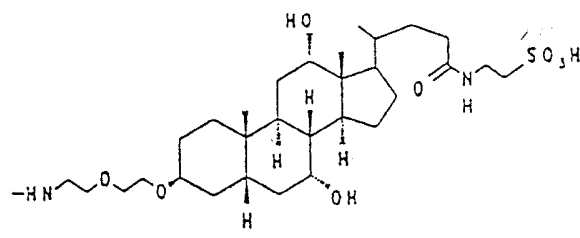
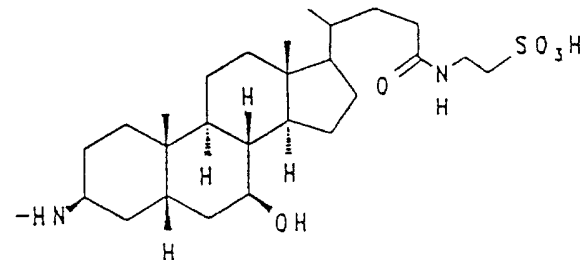
Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
47		$C_{46}H_{75}NO_9$ (786), 793 ( $M+Li^+$ )
48		$C_{48}H_{79}NO_{10}$ (830), 837 ( $M+Li^+$ )
49		$C_{44}H_{71}NO_7$ (726), 733 ( $M+Li^+$ )

Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
50		$C_{45}H_{73}NO_7$ (740), 747 ( $M+Li^+$ )

Postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 5, se z výše popsanych kyselin připraví sloučeniny z příkladů 51 až 54 uvedené v tabulce 7

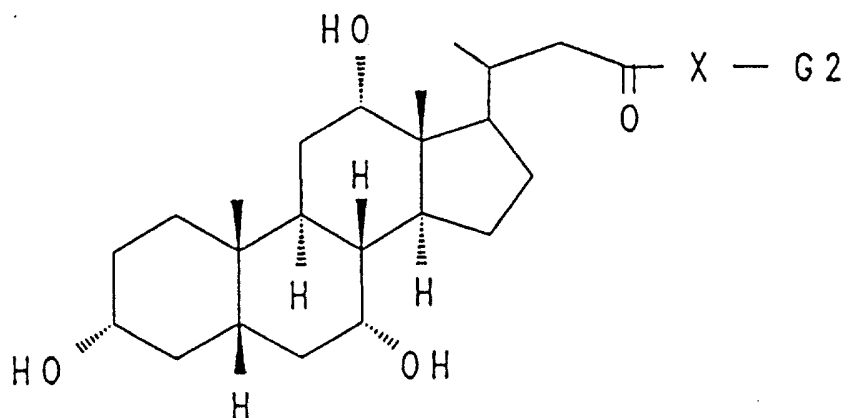
Tabulka 7



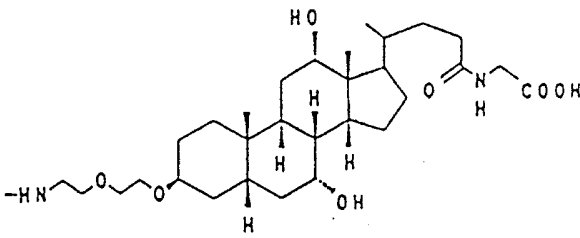
Př	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
51		$C_{49}H_{82}N_2O_{10}S$ (891), 892 ( $M+H^+$ )
52		$C_{51}H_{86}N_2O_{11}S$ (935), 942 ( $M+H^+$ )
53		$C_{53}H_{90}N_2O_{12}S$ (979), 1024 ( $M+H^+$ )
54		$C_{49}H_{82}N_2O_9S$ (875), 920 ( $M+H^+$ )

Postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 4, se získají sloučeniny z příkladů 55 až 57 uvedené v tabulce 8.

Tabulka 8

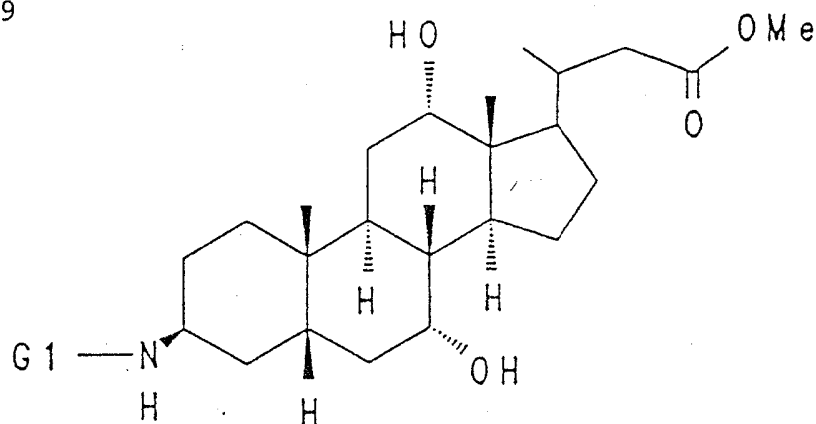


Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
55		$C_{49}H_{80}N_2O_9$ (841), 842 ( $M+H^+$ )
56		$C_{51}H_{84}N_2O_{10}$ (885), 892 ( $M+Li^+$ )

Př.	- X - G2	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
57		$C_{53}H_{88}N_2O_{11}$ (929), 936 ( $M + Li^+$ )

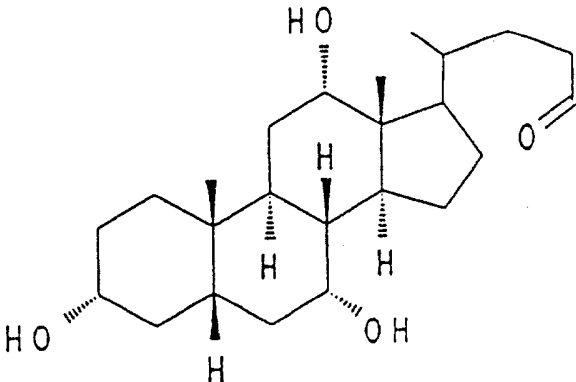
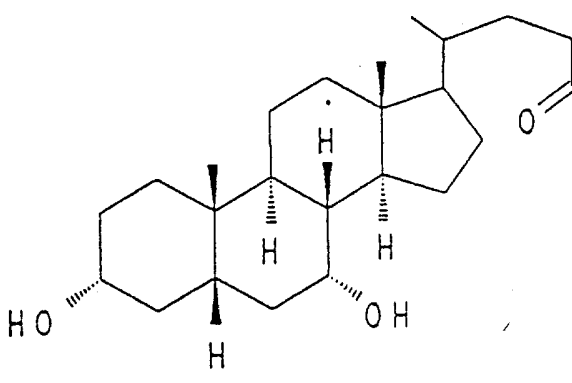
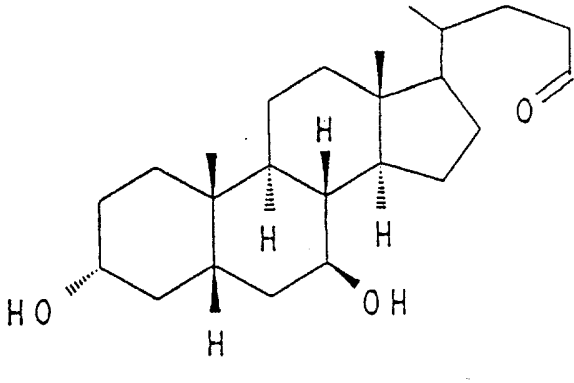
Postupem, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 13, se připraví sloučeniny z příkladů 58 až 63 uvedené v tabulce 9.

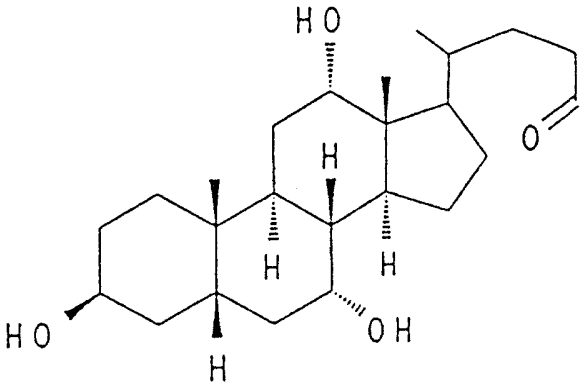
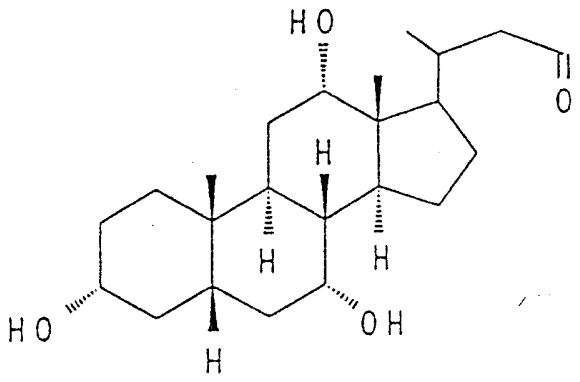
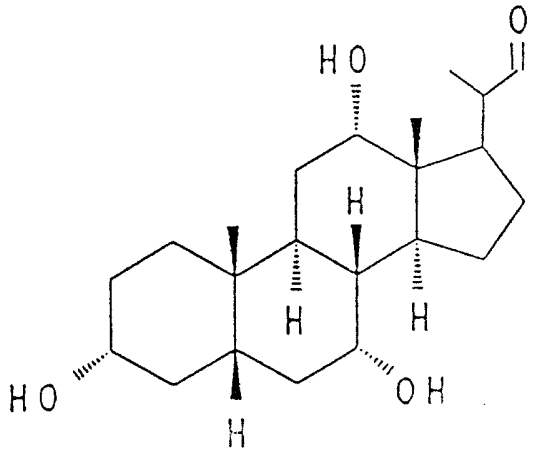
Tabulka 9



(v následujících vzorcích není vyznačena volná valence od G1)

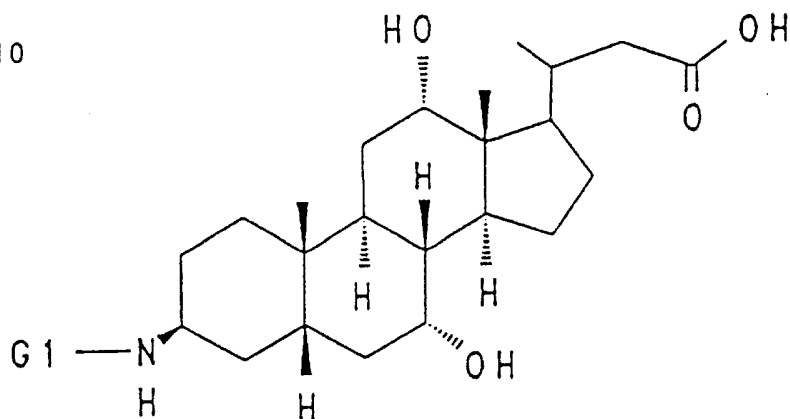


	G1 -	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
58		$C_{48}H_{79}NO_8$ (798), 805 ( $M+Li^+$ )
59		$C_{48}H_{79}NO_7$ (782), 789 ( $M+Li^+$ )
60		$C_{48}H_{79}NO_8$ (782), 789 ( $M+Li^+$ )

Př.	G1 -	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
61		$C_{48}H_{79}NO_8$ (798), 805 ( $M+Li^+$ )
62		$C_{47}H_{77}NO_8$ (784), 791 ( $M+Li^+$ )
63		$C_{46}H_{75}NO_8$ (770), 777 ( $M+Li^+$ )

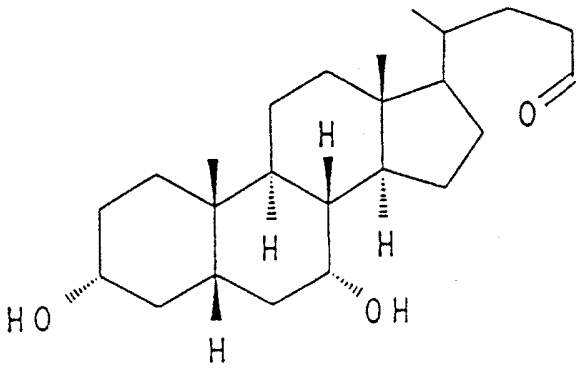
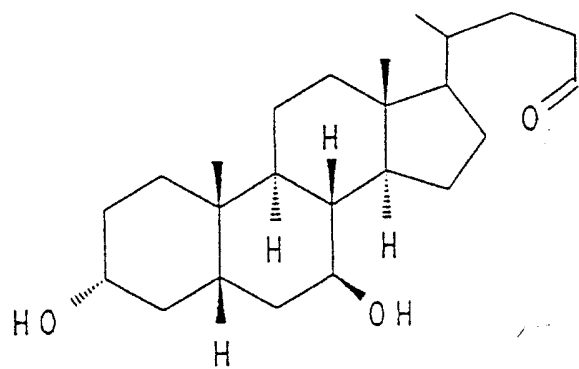
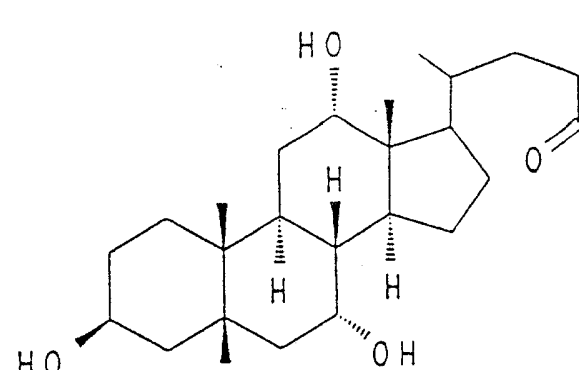
Postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 32, se získají následující sloučeniny z příkladů 64 až 69 uvedené v tabulce 10

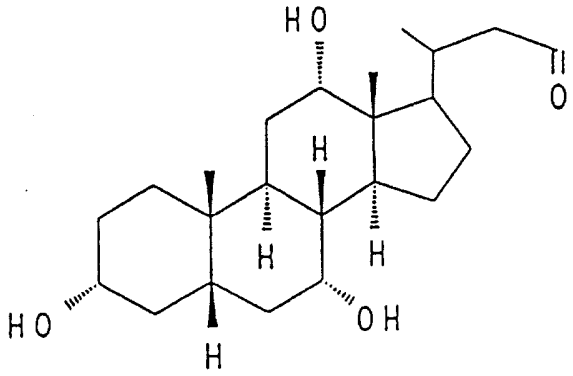
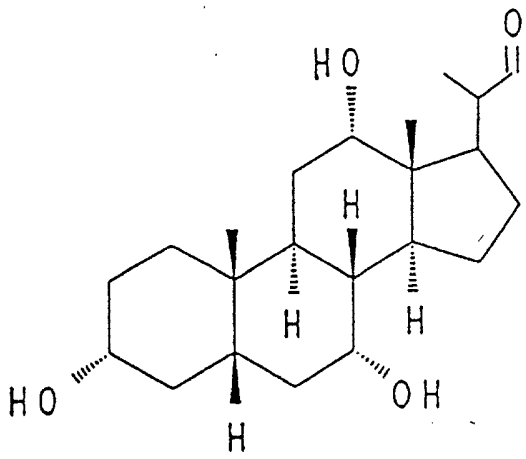
Tabulka 10



(v následujících vzorcích není vyznačena volná valence od G1)

Př.	G1 -	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
64	<p>The structure shows a steroid nucleus with a nitrogen atom at C-17 (labeled G1) and a 3-hydroxypropyl side chain at C-13. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes for hydrogens and hydroxyl groups.</p>	$C_{47}H_{77}NO_8$ (784), 791 (M+Li <sup>+</sup> )

Př.	G1 -	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
65		$C_{47}H_{77}NO_7$ (768), 775 ( $M+Li^+$ )
66		$C_{47}H_{77}NO_7$ (768), 775 ( $M+Li^+$ )
67		$C_{47}H_{77}NO_8$ (784), 791 ( $M+Li^+$ )

Př.	G1 -	MS (FAB, 3-NBA/LiCl)
68		$C_{46}H_{75}NO_8$ (770), 771 ( $M+Li^+$ )
69		$C_{45}H_{73}NO_8$ (756), 763 ( $M+Li^+$ )

Ze sloučeniny z příkladu 32 a ze všech sloučenin z příkladů uvedených v tabulkách 4 až 8 a 10 mohou být připraveny sodné soli. Sloučenina se rozpustí v methanolu, k získanému roztoku se přidá ekvimolární množství 1N vodného hydroxidu sodného a směs se odpaří za vakua.

V následující tabulce 11 jsou uvedeny naměřené hodnoty inhibice absorpce  $^3\text{H}$ -taurocholátu ve vesikulách membrán s kartačkovitým lemlem králičího kyčelníku. V tabulce jsou uvedeny podíly hodnot  $\text{IC}_{50}$ , popřípadě  $\text{IC}_{50\text{Na}}$  získané pro taurochenodesoxycholát (TCDC), který zde byl použit jako standardní inhibitor, a pro jednotlivé testované sloučeniny podle vynálezu.

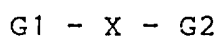
Tabulka 11

Sloučenina z příkladu	$\text{IC}_{50}\text{-TCDC}$ [ $\mu\text{mol}$ ]	$\text{IC}_{50\text{Na}}\text{-TCDC}$ [ $\mu\text{mol}$ ]
	$\text{IC}_{50}\text{-sloučenina}$ [ $\mu\text{mol}$ ]	$\text{IC}_{50\text{Na}}\text{-sloučenina}$ [ $\mu\text{mol}$ ]
32	0,76	0,65
35	1,00	0,91
36	0,78	1,14
41	0,55	0,58
43	0,69	0,78
57	0,34	0,34
65	0,85	0,84
69	0,78	0,86

P A T E N T O V É

N Á R O K Y

1. Deriváty žlučových kyselin obecného vzorce I



(I) /

ve kterém

G1 a G2 znamenají zbytky žlučových kyselin, popřípadě modifikované zbytky žlučových kyselin, přičemž alespoň jeden ze zbytků žlučových kyselin G1 nebo G2 je v bočním řetězci zkrácen o jeden nebo více uhlíkových atomů, a

X znamená můstkovou skupinu nebo kovalentní vazbu, přičemž G1 a G2 jsou libovolně vázány přes X.

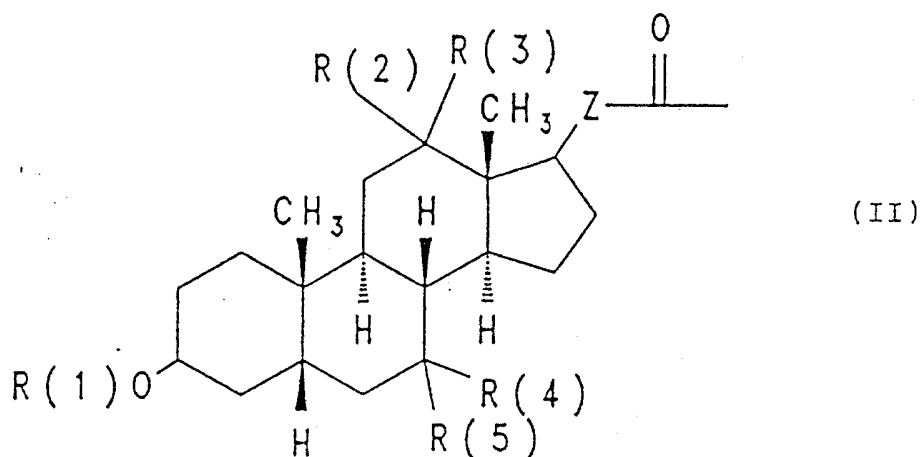
2. Deriváty žlučových kyselin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých je spojení mezi zbytky žlučových kyselin G1 a G2 nesymetrické, přičemž alespoň jedna ze žlučových kyselin G1 nebo G2 je v bočním řetězci zkrácena o jeden nebo více uhlíkových atomů.

3. Deriváty žlučových kyselin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých je zbytek žlučové kyseliny G1, který znamená žlučovou kyselinu nebo modifikovanou žlučovou kyselinu, spojen se spojovacím členem X přes boční řetězec na kruhu D, X znamená můstkovou skupinu nebo kovalentní vazbu a zbytek žlučové kyseliny G2, který znamená žlučovou kyselinu nebo modifikovanou žlučovou kyselinu, je spojen s X přes kruh A, přičemž alespoň jeden

ze zbytků žlučových kyselin G1 nebo G2 je v bočním řetězci zkrácen o jeden nebo více uhlíkových atomů.

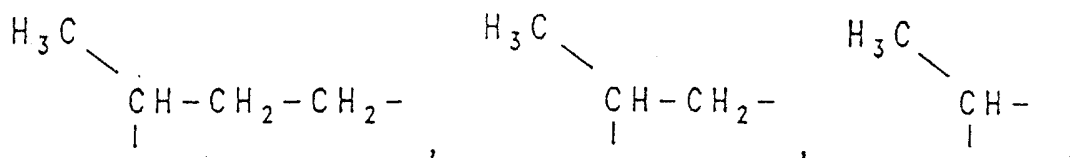
4. Deriváty žlučových kyselin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých

G1 znamená zbytek obecného vzorce II



příčemž

Z znamená některý z následujících zbytků

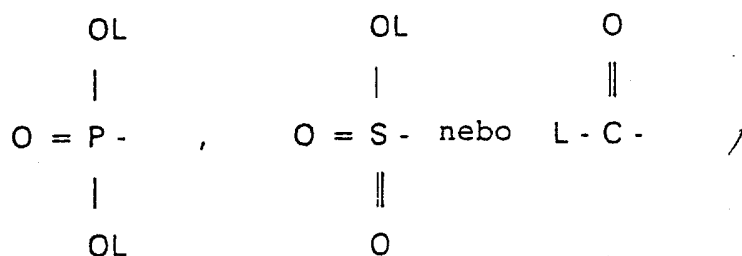


nebo jednoduchou vazbu,

R(1) znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, difenylmethylovou skupinu, která je nesubstituována nebo na jedné nebo na obou fenylových skupinách jednou až tři-



krát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, trifenylmethylovou skupinu, která je nesubstituována nebo na jedné, dvou nebo třech fenylových skupinách jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo zbytek obecného vzorce

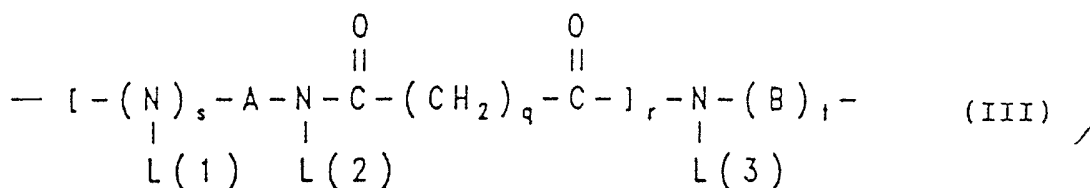


příčemž

L znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, alkylenovou skupinu obsahující 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

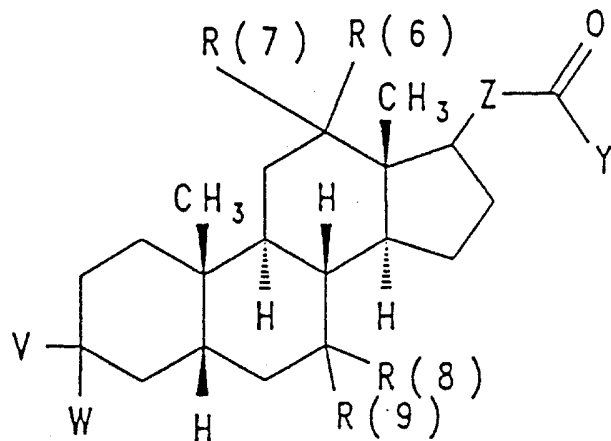
R(2) a R(3), popřípadě R(4) a R(5) vždy společně znamenají

atom kyslíku karbonylové skupiny nebo  
 R(2) až R(5) jednotlivě a nezávisle jeden na druhém znamenají  
 atom vodíku, skupinu -OL, skupinu -SL, skupinu -NHL,  
 přičemž L má výše uvedený význam,  
 X znamená jednoduchou vazbu nebo můstkový člen obecného  
 vzorce III



přičemž

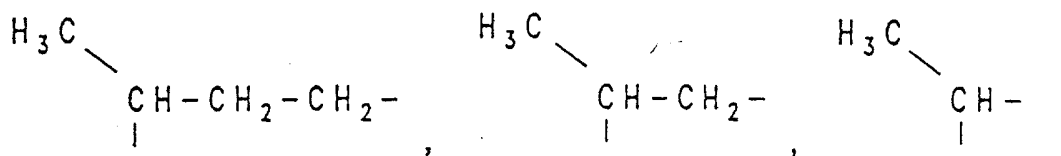
- A znamená rozvětvený nebo nerozvětvený alkylenový řetězec, přičemž tento řetězec může být popřípadě přerušen skupinou -O-, skupinou -S- nebo fenylenovou skupinou, přičemž spojení s fenylovým kruhem může mít konfiguraci ortho, meta nebo para a řetězec obsahuje celkem 2 až 12, výhodně 2 až 6, řetězových členů p,
- B znamená rozvětvený nebo nerozvětvený alkylenový řetězec, přičemž tento řetězec může být popřípadě přerušen skupinou -O-, skupinou -S- nebo fenylenovou skupinou, přičemž spojení s fenylovým kruhem může mít konfiguraci ortho, meta nebo para a řetězec obsahuje celkem 2 až 12, výhodně 2 až 6, řetězových členů n,
- L(1), L(2) a L(3) jsou stejné nebo odlišné a mají významy obecného symbolu L,
- q znamená 0 až 5,
- r znamená 0 nebo 1,
- s znamená 0 nebo 1,
- t znamená 0 nebo 1,
- G2 znamená zbytek obecného vzorce IV



(IV)

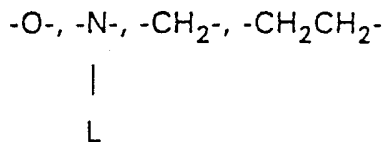
přičemž

Z znamená některý z následujících zbytků



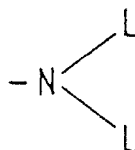
nebo jednoduchou vazbu,

V znamená



W znamená atom vodíku nebo v případě, že V znamená skupinu  $-\text{CH}_2-$  nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , také skupinu OH,

Y znamená  $-\text{OL}$ ,  $-\text{NHL}$ ,



přes aminovou skupinu vázanou aminokyselinu nebo amino-  
sulfonovou kyselinu, jako například  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ , a

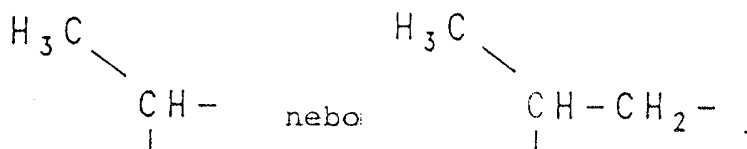
jejich alkylestery, ve kterých alkylový zbytek obsahuje  
1 až 4 uhlíkové atomy, a soli alkalických kovů a kovů  
alkalických zemin,  $-\text{OKa}$ , přičemž  $\text{Ka}$  znamená kation, ze-  
jména kation alkalického kovu nebo kation kovu alkalic-  
kých zemin nebo také kvartérní amoniový ion, přičemž

L znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až  
10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2  
až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahují-  
cí 3 až 8 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je  
nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována  
atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou  
skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylo-  
vou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylo-  
vou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až  
třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, ato-  
mem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíko-  
vé atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4  
uhlíkové atomy,

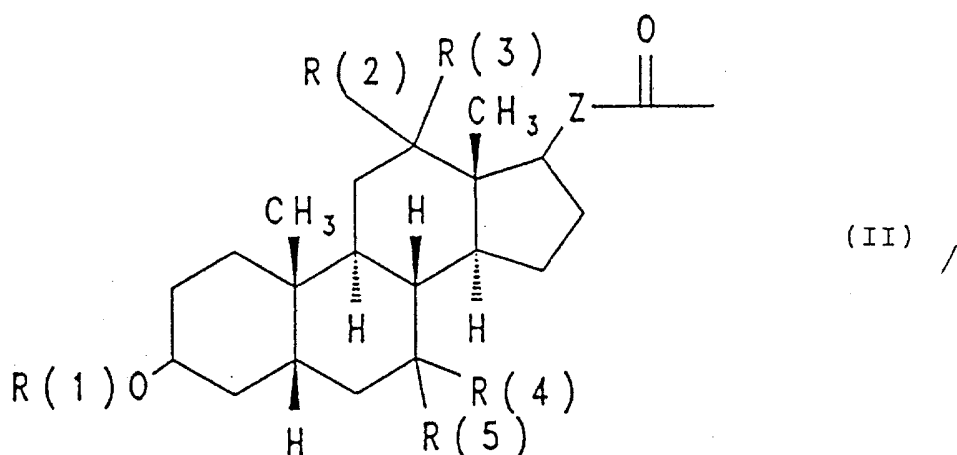
R(6) a R(7), popřípadě R(8) a R(9) vždy společně tvoří atom  
kyslíku karbonylové skupiny nebo

R(6) až R(9) jednotlivě a nezávisle jeden na druhém znamenají  
atom vodíku, skupinu  $-\text{OL}$ , skupinu  $-\text{SL}$  nebo skupinu  
 $-\text{NHL}$ , přičemž L má výše uvedený význam a alespoň jeden  
z obou zbytků žlučových kyselin G1 nebo G2 je v bočním  
řetězci zkrácen o jeden nebo více uhlíkových atomů a  
tudíž

Z znamená vazbu nebo skupinu

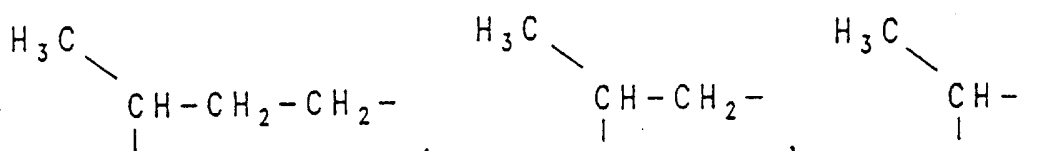


5. Deriváty žlučových kyselin obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých G1 je vázán se spojovacím členem X na kruhu A zbytku G2 přes boční řetězec na kruhu D a ve kterých G1 znamená zbytek obecného vzorce II



přičemž

Z znamená některý z následujících zbytků



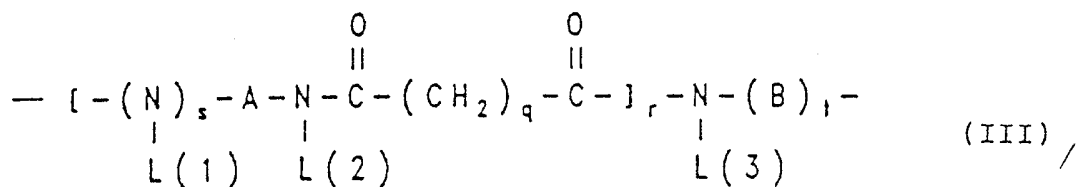
nebo jednoduchou vazbu,

R(1) znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 uhlíkových atomů,

R(2) a R(3), popřípadě R(4) a R(5) vždy společně znamenají atom kyslíku karbonylové skupiny nebo

R(2) až R(5) nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo skupinu OH,

X znamená jednoduchou vazbu nebo můstkový člen obecného vzorce III



příčemž

A znamená rozvětvený nebo nerozvětvený alkylenový řetězec a tento řetězec může být případně přerušen skupinou -O- nebo skupinou -S- a obsahuje 2 až 6 řetězových členů p,

B znamená rozvětvený nebo nerozvětvený alkylenový řetězec a tento řetězec může být případně přerušen skupinou -O- nebo skupinou -S- a obsahuje 2 až 6 řetězových členů n,

L(1), L(2) a L(3) jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo benzylovou skupinu,

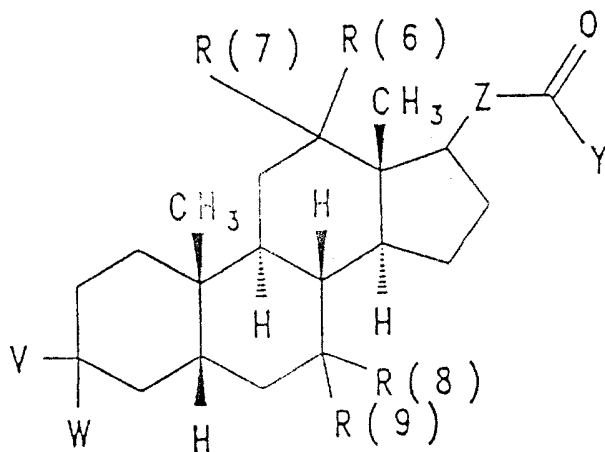
q znamená 0 až 5,

r znamená 0 nebo 1,

s znamená 0 nebo 1

t znamená 0 nebo 1 a

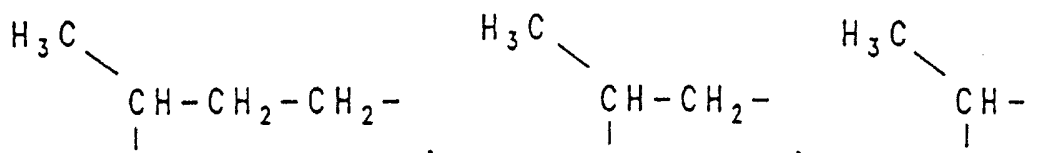
G2 znamená zbytek obecného vzorce IV



(IV) /

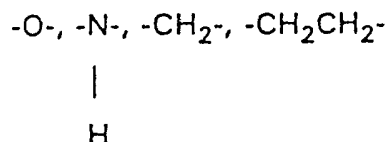
příčemž

Z znamená některý z následujících zbytků



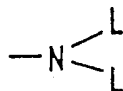
nebo jednoduchou vazbu,

V znamená



W znamená atom vodíku nebo v případě, že V znamená skupinu  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , také skupinu OH,

Y znamená  $-\text{OL}$ ,  $-\text{NHL}$ ,



přes aminovou skupinu vázanou aminokyselinu nebo amino-sulfonovou kyselinu, zvolenou z množiny zahrnující  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  a  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ,



příčemž

L znamená H, alkylovou skupinu obsahující až 10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, fenylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující-

cí 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylovou skupinu, která je nesubstituována nebo jednou až třikrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a R(6) a R(7), popřípadě R(8) a R(9) vždy společně znamenají atom kyslíku karbonylové skupiny nebo R(6) až R(9) jednotlivě a nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo skupinu -OH.

6. Způsob přípravy derivátů žlučových kyselin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se

- a) v případě, že X znamená jednoduchou vazbu, uvedou v reakci vhodné reaktivní formy G1 a G2 za použití v principu známého způsobu nebo se
- b) v případě, že X znamená můstkovou skupinu, uvedou v reakci
  - b1) reaktivní formy G1-X s G2, popřípadě
  - b2) reaktivní formy G2-X s G1za použití v principu známého způsobu.

7. Léčivo , v y z n a č e n é t í m , že obsahuje derivát žlučové kyseliny podle nároku 1.

8. Hypolipidemikum, v y z n a č e n é t í m , že obsahuje derivát žlučové kyseliny podle nároku 1.

9. Použití derivátu žlučové kyseliny podle nároku 1 jako léčiva.

Zastupuje :