



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205026
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 H 5/06

(22) Přihlášeno 09 12 76
(21) [PV 283-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 12 75
[16042/75] Švýcarsko

(40) Zveřejněno 31 07 80

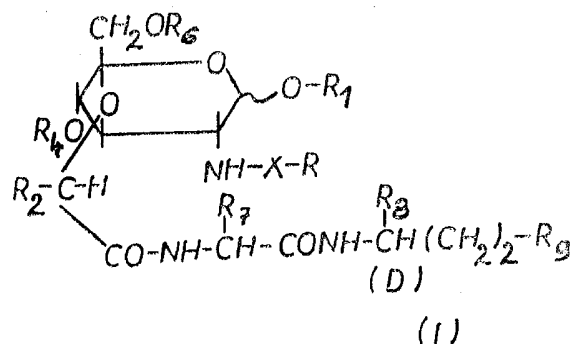
(45) Vydáno 15 01 84

(72)
Autor vynálezu BASCHANG GERHARD dr., BETTINGEN (Švýcarsko), HARTMANN
ALBERT dr., GRENZACH (NSR), STANEK JAROSLAV dr.,
BIRSFELDEN a SELE ALEX, MUTTENZ (Švýcarsko)
(73)
Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby glukosaminových derivátů

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových glukosaminových derivátů, zejména glukosamino-3-alkanoyldipeptidů, především sloučenin obecného vzorce I



v němž

X znamená karbonylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

R znamená alkylový zbytek s 1 až 18 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

R₁ znamená vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylový zbytek,

R₂ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

2

R₄ a R₅ znamenají vodík nebo acylový zbytek se 2 až 18 atomy uhlíku,

R₇ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxymethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R₈ znamená popřípadě esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinu a

R₉ znamená popřípadě esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinu s tím, že

alkylový zbytek ve významu symbolu R obsahuje více než 1 atom uhlíku, jestliže X znamená karbonylovou skupinu a zbytek R₂ znamená methylovou skupinu, nebo jestliže X znamená karbonylovou skupinu, zbytek R₂ znamená vodík a R₃ a R₉ představují karbonylovou skupinu, jakož i jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami.

V další části se výrazem „nižší“ u zbytků, radikálů nebo sloučenin rozumí, pokud není uvedeno jinak, výhodně zbytky obsahující až 7, především až 4 atomy uhlíku.

Alkylovou skupinou je například skupina isopropylová, přímá nebo rozvětvená, v libovolné poloze vázaná skupina butylová, pentylová, hexylová nebo heptylová a především skupina methylová, ethylová nebo n-propylová.

Případně esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinou je především karboxylová skupina samotná nebo karboxylová skupina esterifikovaná nižším alkoholem, jako methanolem nebo ethanolem nebo také karbamoylová skupina, která je na atomu dusíku nesubstituována nebo je monosubstituována nebo disubstituována alkylovou skupinou, zejména nižší alkylovou skupinou, aryllovou skupinou, především fenyllovou skupinou nebo aralkylovou skupinou, jako benzylovou skupinou.

Karbamoylová skupina může obsahovat také alkylidenovou skupinu, jako skupinu butylidenovou nebo skupinu pentylidenovou. Karbamoylová skupina R_8 může obsahovat na atomu dusíku také karbamoylmethyllovou skupinu.

Acylovou skupinou je zejména acylová skupina organické kyseliny, zejména organické karboxylové kyseliny. Tak je acylovou skupinou zejména alkanoylová skupina, především se 2 až 18 atomy uhlíku, jako skupina acetylová nebo propionylová, nebo také skupina aroylová jako 1-naftoylová, 2-naftoylová a zejména benzoylová nebo halogenem, nižším alkylem, nižším alkoxyem, trifluormethylem, hydroxyskupinou nebo nižší alkanoyloxyskupinou substituovaná skupina benzoylová nebo naftoylová, nebo také acylový zbytek organické sulfonové kyseliny, například alkansulfonové kyseliny, zejména nižší alkansulfonové kyseliny, jako methansulfonové kyseliny nebo ethansulfonové kyseliny, nebo arylsulfonové kyseliny, zejména fenylsulfonové kyseliny, která je popřípadě substituována nižším alkylem, jako benzensulfonové kyseliny nebo p-toluensulfonové kyseliny.

Ve shora uvedených sloučeninách, ve kterých R_2 znamená alkylovou skupinu, je zbytek amidu R_2 -octové kyseliny spojený s atomem kyslíku v poloze 3 glukosaminového zbytku opticky aktivní, tj. vyskytuje se v D-formě. Jestliže R_7 neznámá vodík, je R_7 -aminooctová kyselina přítomná v L-formě.

Nové sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vždy podle druhu svých substituentů neutrálními, kyselými nebo zásaditými sloučeninami. Jestliže v těchto sloučeninách jsou přítomny nadbytečné kyselé skupiny, tvoří tyto sloučeniny soli s bázemi, jako amoniové soli nebo soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, například se sodíkem, draslíkem, vápníkem nebo hořčíkem. Jsou-li však přítomny nadbytečné zásadité skupiny, pak takové sloučeniny tvoří adiční soli s kyselinami.

Adičními solemi s kyselinami jsou zejména farmaceuticky použitelné, netoxické adiční soli s kyselinami, jako s anorganickými kyselinami, například s chlorovodíkovou kyselinou, bromovodíkovou kyselinou, dusičnou kyselinou, sírovou kyselinou nebo fosforečnými kyselinami nebo s organickými kyselinami, jako s organickými karboxylovými kyselinami, například s octovou

kyselinou, propionovou kyselinou, glykolovou kyselinou, jantarovou kyselinou, maleinovou kyselinou, hydroxymaleinovou kyselinou, methylmaleinovou kyselinou, fumarovou kyselinou, jablečnou kyselinou, vinnou kyselinou, citrónovou kyselinou, benzoovou kyselinou, skořicovou kyselinou, mandlovou kyselinou, salicylovou kyselinou, 4-amino-salicylovou kyselinou, 2-fenoxybenzoovou kyselinou, 2-acetoxybenzoovou kyselinou, embonovou kyselinou, nikotinovou kyselinou nebo isonikotinovou kyselinou nebo s organickými sulfonovými kyselinami, jako například s methansulfonovou kyselinou, ethansulfonovou kyselinou, 2-hydroxyethansulfonovou kyselinou, ethan-1,2-disulfonovou kyselinou, benzensulfonovou kyselinou, p-toluensulfonovou kyselinou nebo naftalen-2-sulfonovou kyselinou, dále také jiné adiční soli s kyselinami, například takové, které se mohou používat jako meziprodukty, například k čištění volných sloučenin nebo k výrobě jiných solí, jakož i za účelem charakterizování jako jsou například soli s kyselinou pikrovou, pikrolonovou, flavánovou, fosfowolframovou kyselinou, fosfomolybdenovou kyselinou, chlorplatičitou kyselinou, Reineckeho soli nebo soli s kyselinou chloristou.

Sloučeniny podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména mají výrazný účinek při potencionování imunity. Tento účinek lze prokázat na základě dále popsaných pokusů:

1. Potencionování buněčné imunity in vivo:

zvýšení přecitlivělosti opožděného typu vůči ovalbuminu u morčat

Morčata (Pirbright) se v nultý den imunizují 10 mg ovalbuminu v kompletním Freundově adjuvans injekcí 0,1 ml směsi obsahující adjuvans a antigen do obou zadních tlapek. Za 4 týdny poté se vyvolá kožní reakce intrakutánní injekcí 100 μ g ovalbuminu v 0,1 ml pufovaného fyziologického roztoku chloridu sodného a kvantitativní vyhodnocení se provede po 24 hodinách na základě reakčního objemu vypočteného pomocí plochy erythemu a přírůstku tloušťky kůže. Přírůstek reakčního objemu specifický pro antigen a pozorovaný po 24 hodinách (opožděná reakce) platí jako míra buněčné imunity. Ovalbumin je příliš slabým imunogenem, aby mohl indukovat opožděnou reakci buď sám jako takový nebo v emulzi vody v oleji spolu s nekompletním Freundovým adjuvans (10 dílů roztoku ovalbuminu v 0,9% roztoku chloridu sodného se smísí s 8,5 dílu Bayolu F (minerální olej) a 1,5 dílu Arlacelu A (monooleát manitu), a pro účinné imunizování se musí přidávat v kompletním adjuvans, ku kterému byly přidány mykobakterie (5 mg usmrce-ných a lyofilizovaných M. butyricum na 10 mililitrů Bayolu F/Arlacelu A). K důkazu ú-

činnosti při potencování imunity testovaných látek se mohou tyto látky přimíchávat místo mykobakterií v dávkách od 10 do 100 μg ke směsi antigenu v oleji.

Glukosaminpeptidy podle tohoto vynálezu mají schopnost dokonale napodobit vliv mykobakterií při popsáném uspořádání pokusu a kvantitativně jej převyšují.

Statisticky významného potencování opožděné reakce vůči ovalbuminu lze dosáhnout také tím, že se sloučeniny popsáného typu nepřidávají do směsi antigenu v oleji, ale aplikují se subkutánně v dávkách od 10 do 100 μg na 1 zvíře během několika dnů po imunizaci (například v nultý, 1., 2., 5., 6. a 7. den) v roztoku chloridu sodného.

Tím je ukázáno, že sloučeniny popsáného typu jsou schopny podstatně zvyšovat buněčnou imunitu, a to jak ve směsi s antigenem samotným (účinek adjuvans v užším slova smyslu), tak i při časově a místně odděleném přívodu od injekce antigenu (systemické potencování imunity).

2. Potencování humorální imunity in vivo:

zvyšování produkce protilátek proti albuminu hovězího séra u myši

Myši (kmen NMRI) se imunizují intraperitoneálně (i. p.) injekcí 10 μg albuminu hovězího séra, prostého sraženin v nultý den. Za 9, 15 a 29 dnů se odeberou vzorky séra a zjistí se obsah protilátek proti albuminu hovězího séra pasivní hemaglutinací. V používané dávce je rozpustný albumin hovězího séra subimunogenní pro zvířata, kterým se podává, tzn., že není schopen vyvolat žádnou, nebo vyvolá jen zcela nepatrnou produkci protilátek. Dodatečné podání určitých imunopotencujících látek myším před podáním antigenu nebo po podání antigenu vede k vzestupu titru protilátek v séru. Účinek tohoto podání se vyjadřuje hodnotou dosaženého stupně, tj. součtem $\log_2$ rozdílů titrů ve třech zmíněných dnech odběru krve.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou schopny při intraperitoneálním nebo subkutánním podávání dávky 100 až 300 mg/kg hmotnosti zvířete po pět po sobě následujících dnů (tj. ve dnech 0 až 4) po imunizaci albuminem hovězího séra zvýšit statisticky významně produkci protilátek proti albuminu hovězího séra.

Imunostimulační účinek uvedených sloučenin je na rozdíl od jiných bakteriálních imunoleptik (například LPS z *Escherichia coli*) závislý na antigenu. Injekce nových sloučenin způsobuje zvýšení titru protilátek proti albuminu hovězího séra jen u myši, které byly imunizovány albuminem hovězího séra, nikoli však u myši, které takto imunizovány nebyly. Je velmi pozoruhodné, že subkutánní dávka uvedených sloučenin je právě tak účinná jako dávka při intraperitoneálním podávání, tzn., že pozorovaný

imunopotencující účinek je systemický a není závislý na tom, zda se stimulans podává stejnou cestou jako antigen, případně zda se musí podávat společně ve směsi s antigenem, jako je tomu v případě klasických adjuvancií.

Popsanými pokusy se dokazuje, že sloučeniny popisovaného typu jsou schopny specificky zvyšovat i humorální imunitu, že zlepšují imunologickou odezvu na dráždění a že jejich imunopotencující účinky spočívají na systemickém aktivování imunologické soustavy.

3. Potencování humorální imunity in vitro:

účinek substituující vliv T-buněk při odezvě na protilátku u slezinných buněk myši na erythrocyty ovcí (SE)

Pro indukci odezvy na protilátku jsou nutné v četných případech lymfocyty z brzlíku (tzv. T-buňky). Tyto buňky spolupracují se vznikajícími lymfocyty, tvořícími protilátku (B-buňky) a pomáhají jim reagovat na stimulování tak zvanými T-závislými antigeny za současné proliferace, diferenciaci a syntézy protilátek. Suspenze slezinných buněk kongenitálně athymických nu/nu myši neobsahují žádné funkční T-buňky a nemohou například tvořit in vitro za přítomnosti erythrocytů z ovcí žádné protilátky proti erythrocytům z ovcí. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou s překvapením schopny nahradit funkčně T-buňky v takovýchto kulturách a umožnit tak tvorbou protilátek odezvu proti erythrocytům z ovcí. Přísada těchto látek k nu/nu kulturám slezinných buněk za přítomnosti erythrocytů z ovcí vede během 4 dnů k podstatnému vzestupu počtu buněk, tvořících protilátku. Výsledky ukazují, že uvedené sloučeniny jsou schopny zvyšovat tvorbu humorálních protilátek in vitro a kompenzovat nedostatek T-buněk v systému.

4. Selektivní mitogenita pro B-buňky:

vliv na stimulaci proliferace v kulturách B-lymfocytů

Suspenze vysoce obohacených B-lymfocytů (buňky z lymfatických uzlin kongenitálně athymických nu/nu myši), jakož i z velké míry čistých nezralých nebo zralých T-lymfocytů (buňky brzlíku, případně brzlíkové buňky z myši Balb/c, resistantní na kortison, tj. buňky persistentní po 48 hodinách po injekci kortisonu) se inkubují po dobu 3 dnů za přítomnosti testovaných sloučenin. Inkorporace H^3 -thymidinu do lymfocytů během posledních 18 hodin pěstování kultury platí jako míra proliferační aktivity.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou mitogenní pro B-lymfocyty (tj. pro před-

chůdce buněk, tvořících protilátky), nikoli však pro T-lymfocyty.

Jsou tedy schopny podpořit proliferaci lymfocytů, účastnících se na humorální i imunologické odpovědi.

5. Snášelnost

Ačkoliv se u sloučenin popisovaného typu jeví potencující účinek u morčat například již po jediné dávce 0,05 mg na 1 kg při subkutánním podávání, a u myši po podání pěti dávek 10 mg na 1 kg subkutánně, nebyly pozorovány u myši ani při podání pěti dávek po 300 mg/kg intraperitoneálně žádné toxické jevy. Uvedené látky mají proto vynikající terapeutickou šíři.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou schopny jednak ve směsi s antigenem zvyšovat jeho imunogenitu, na druhé straně zvyšují při systemickém podávání imunologickou reaktivitu léčeného organismu. Přitom jsou uvedené sloučeniny schopny podporovat jak buněčnou tak i humorální imunitu, a aktivují lymfocyty, které tvoří protilátky.

Nové sloučeniny se mohou tudíž používat jako adjuvancia ve směsi s očkovacími látkami k tomu, aby se zlepšil výsledek očkování a tím i ochrana proti infekci, zprostředkovaná humorální nebo/a buněčnou imunitou, a to proti bakteriím, virům nebo parazitům.

Dále se uvedené sloučeniny hodí ve směsi s nejrůznějšími antigeny jako adjuvancia při pokusné a průmyslové výrobě antisér pro terapii a diagnostiku a pro indukci imunologicky aktivovaných populací lymfocytů při buněčném přenosu.

Kromě toho se mohou nové sloučeniny používat i bez současného přívodu antigenu k tomu, aby se podpořily již slabě probíhající imunologické reakce u lidí a zvířat. Tyto sloučeniny se hodí podle toho zvláště pro stimulování vlastní obrany těla, například při chronických a akutních infekcích nebo při selektivních (specifických na antigen) imunologických defektech, jakož i při vrozených, ale též později získaných obecných (tj. nikoli na antigen specifických) imunologických defektních stavech, jak se s nimi lze setkat ve stáří, v průběhu těžších primárních onemocnění a především po terapii ionisujícím zářením nebo hormony, které působí tak, že potlačují imunitu. Uvedené látky je možno tedy s výhodou podávat také v kombinaci s antiinfekčními antibiotiky, chemoterapeutiky nebo při jiných způsobech léčení, aby se tak působilo proti imunologickým poškozením.

Konečně jsou popisované látky vhodné také při obecné profylaxi infekčních onemocnění u lidí a zvířat.

Vynález se týká zejména způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž

X znamená karbonylovou skupinu,

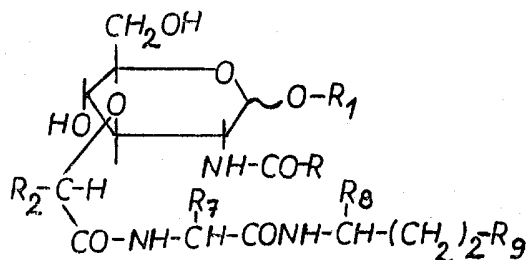
R znamená nižší alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a

R₁, R₂, R₄, R₆, R₇, R₈ a R₉ mají shora uvedený význam,

a jejich soli.

Zvláště cenné jsou také sloučeniny, ve kterých R₂ znamená vodík a ostatní zbytky mají shora uvedený význam, a jejich soli.

Zdůraznit nutno zejména sloučeniny obecného vzorce II



(II)

v němž

R znamená nižší alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R₁ znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu,

R₂ znamená vodík nebo methylovou skupinu,

R₇ znamená vodík, nižší alkylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,

R₈ znamená karbamoylovou skupinu a

R₉ znamená karboxylovou skupinu,

s tím, že nižší alkylový zbytek R obsahuje více než 1 atom uhlíku, jestliže R₂ znamená methylovou skupinu, a jejich soli.

Především nutno uvést sloučeniny obecného vzorce II, v němž

R znamená nižší alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R₁ znamená vodík,

R₂ znamená vodík nebo methylovou skupinu,

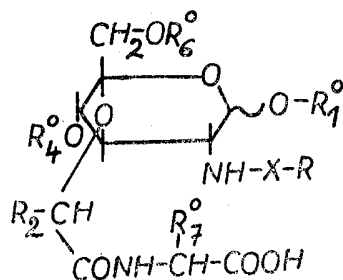
R₇ znamená vodík, methylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,

R₈ znamená karbamoylovou skupinu a

R₉ znamená karboxylovou skupinu,

s tím, že nižší alkylový zbytek ve významu R obsahuje více než 1 atom uhlíku, jestliže R₂ znamená methylovou skupinu, a jejich soli.

Podle vynálezu se nové deriváty glukosaminu obecného vzorce I vyrábějí tím, že se sloučenina obecného vzorce V



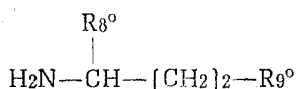
(V)

v němž

R a R_2 mají shora uvedený význam,

R_1 , R_4 a R_6 mají význam symbolů R_1 , R_4 a R_6 nebo znamenají snadno odštěpitelnou krycí skupinu,

R_7 má význam symbolu R_7 , nebo pokud R_7 obsahuje volnou hydroxyskupinu, je tato hydroxyskupina chráněna snadno odštěpitelnou krycí skupinou, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI),

v němž

R_8^o a R_9^o mají význam symbolů R_8 a R_9 , nebo pokud R_8 a R_9 obsahují volné karboxylové skupiny, jsou tyto skupiny chráněny snadno odštěpitelnými krycími skupinami,

s tím, že ve zbytcích R_7^o , R_8^o a R_9^o přítomné karboxylové skupiny a popřípadě volné hydroxylové skupiny jsou chráněny snadno odštěpitelnými krycími skupinami, načež se případně přítomné krycí skupiny odštěpí a popřípadě se získané soli převedou na volné sloučeniny nebo se získané soli převedou na své fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami.

Kondenzace se provádí například tak, že se sloučenina vzorce V nechá reagovat ve formě aktivované karboxylové kyseliny s aminoderivátem vzorce VI nebo se nechá reagovat kyselina vzorce V se sloučeninou vzorce VI, jejíž aminoskupina je přítomna v aktivované formě. Aktivovanou karboxylovou skupinou může být například anhydrid kyseliny, výhodně smíšený anhydrid kyseliny, jako azid kyseliny, amid kyseliny, jako imidazolid, isoxazolid nebo aktivovaný ester. Jako aktivované estery lze zejména uvést: kyanmethylester, karboxymethylester, p-nitrofenylthioester, p-nitrofenylester, 2,4,5-trichlorfenylester, pentachlorfenylester, N-hydroxysukcinimidester, N-hydroxyftalimidester, 8-hydroxychinolinester, 2-hydroxy-1,2-dihydro-1-ethoxykarbonylchinolinester, N-hydroxypiperidinester nebo enolestery, které byly získány s N-ethyl-5-fenylisoxazolium-3'-sulfonátem. Aktivované

estery se mohou získat také popřípadě působením karbodiimidu za přídavku N-hydroxysukcinimidu nebo nesubstituovaného nebo například halogenem, methylem nebo methoxylem substituovaného 1-hydroxybenzotriazolu, 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydrobenzo[d]-1,2,3-triazinu.

Aminoskupina je aktivována například reakcí s fosfitamidem.

Z metod reakce s aktivovanými estery nutno uvést zejména reakci s N-ethyl-5-fenylisoxazolium-3'-sulfonátem (Woodwardovo činidlo K) nebo s 2-ethoxy-1,2-dihydro-1-ethoxykarbonylchinolinem nebo karbodiimidem.

Snadno odštěpitelnými krycími skupinami jsou skupiny známé z chemie peptidů popřípadě z chemie cukrů. Pro karboxylové skupiny lze uvést zejména terc.butylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo benzhydrylovou skupinu a pro hydroxylové skupiny zejména acylové skupiny například nižší alkanoylové skupiny, jako skupinu acetylovou, aroylové skupiny, jako skupinu benzylovou a především zbytky, které se odvozují od kyseliny uhličitě, jako benzyl-oxycarbonyl nebo nižší alkoxykarbonyl, nebo alkyl, zejména terc.butyl, popřípadě nitroskupinou, nižší alkoxyskupinou nebo halogenem substituovanou benzylovou skupinu nebo tetrahydropyranylovou skupinu nebo popřípadě substituované alkylidenové zbytky, které jsou vázány na atomy kyslíku v poloze 4 a 6. Takovými alkylidenovými zbytky jsou zejména nižší alkylidenový zbytek, především ethyldenový zbytek, isopropyldenový zbytek nebo propyldenový zbytek nebo také popřípadě substituovaný, výhodně v p-poloze substituovaný benzylidenový zbytek.

Tyto krycí skupiny se mohou odštěpovat o sobě známým způsobem. Tak lze odstranit hydrogenolyticky, například vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, jako katalyzátoru na bázi paládia nebo platiny nebo kyslou hydrolyzou.

Výchozí látky se dají získat o sobě známým způsobem. Tak lze nechat reagovat například odpovídající v poloze 3 nesubstituovaný cukr s halogen- R_2 -acetamido- R_7^o -octovou kyselinou, nebo sloučeninu vzorce III s amino- R_7 -octovou kyselinou, jejíž karboxylová skupina je chráněna a to shora popsaným způsobem a odštěpit krycí skupinu.

Získané sloučeniny se mohou o sobě známým způsobem převádět na své soli, například reakcí získaných kyselých sloučenin s hydroxidy alkalických kovů nebo s hydroxidy kovů alkalických zemin nebo reakcí získaných bazických sloučenin s kyselinami.

Shora popsané postupy se provádějí o sobě známými metodami, v nepřítomnosti nebo výhodně v přítomnosti ředidla nebo rozpouštědla, popřípadě za chlazení nebo za

zahřívání, za zvýšeného tlaku nebo/a v atmosféře inertního plynu jako v atmosféře dusíku.

Přitom je možno s přihlédnutím k všem substituentům nacházejících se v molekule, popřípadě, zejména v přítomnosti snadno hydrolyzovatelných O-acylových zbytků, používat zvláště šetrných reakčních podmínek, jako jsou krátké reakční doby, používat nížší koncentraci, používat stechiometrických poměrů, volit vhodné katalyzátory, rozpouštědla, teploty nebo/a tlakové podmínky.

Vynález se týká také těch provedení postupu, při nichž se jako výchozí látky používá sloučeniny, která byla získána jako meziprodukt na libovolném stupni postupu a provedou se chybějící stupně, nebo se postup na libovolném stupni přeruší, nebo se výchozí látka tvoří za reakčních podmínek nebo se používá ve formě reaktivního derivátu nebo soli. Přitom se výhodně používá takových výchozích látek, které podle vynálezu vedou ke sloučeninám, které byly shora popsány jako zvláště cenné.

Vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny vzorce I. U farmaceutických přípravků podle vynálezu se jedná o přípravky k enterálnímu, jako orálnímu nebo rektálnímu, jakož i k parenterálnímu podávání teplokrevným, a které obsahují farmakologicky účinnou látku samotnou nebo společně s farmaceuticky použitelným nosičem. Dávka účinné látky je závislá na druhu teplokrevného jedince, stáří a individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace.

Nové farmaceutické přípravky obsahují asi 10 % až asi 95 %, výhodně od asi 20 % do asi 90 % účinné látky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu mohou být přítomny například ve formě jednotlivých dávek jako jsou dražé, tablety, kapsle, čípky nebo ampule.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísících, granulačních, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů. Kromě způsobů aplikace zmíněných shora, mohou se farmaceutické přípravky vyrábět také ve formě vhodné zejména pro orální aplikaci tím, že se účinná látka smísí s pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje a směs popřípadě granulát, popřípadě po přidání vhodných pomocných látek, se zpracovává na tablety nebo na jádra dražé.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózoové přípravky nebo/a fosforečnany vápenaté, například fosforečnan vápenatý nebo střední fosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako zmazovatěly škrob za použití například kukuřičného škrobu, pšeničného škrobu, ry-

žového škrobu nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza nebo/a polyvinylpyrrolidon, nebo/a popřípadě látky umožňující rozpad tablet jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylškrob, zesítený polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl jako alginát sodný, pomocné látky, kterými jsou především regulátory tekutosti a látky lubrikační jako je například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli jako hořečnatá nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, nebo/a polyethylenglykol.

Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky, které jsou popřípadě resistantní vůči účinku žaludečních šťav, přičemž se kromě jiného používá koncentrovaných roztoků cukrů, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a kysličník titaničitý, dále roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel, nebo, k výrobě povlaků resistantních vůči účinkům žaludečních šťav, roztoky vhodných celulózoových derivátů, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. Tablety nebo jádra dražé mohou obsahovat přídavek barviv nebo pigmentů, například k rozlišení nebo k identifikaci různých dávek účinné látky.

Následující příklady ilustrují shora popsaný vynález. Tyto příklady rozsah vynálezu v žádném případě neomezuji. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad

9,14 g benzyl-2-acetamido-4,6-benzyliden-3-O-karboxymethyl-2-deoxy- α -D-glukopyranosidu, 2,9 g terc.butylesteru L-alaninu a 5,94 g 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu se rozpustí v 80 ml dimethylformamidu a reakční roztok se ponechá v klidu 20 hodin při teplotě místnosti. Reakční roztok se při teplotě místnosti zbaví ve vysokém vakuu dimethylformamidu, zbytek se za studena roztírá s petroletherem a nadbytek petroletheru se oddělí dekantací (tento postup se opakuje 2 až 3krát). Polopevná látka se rozdělí mezi vodu a chloroform a organická fáze se promyje jedenkrát vodou, jedenkrát studeným 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, potom vodou, nasyceným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a znovu vodou. Po vysušení sírarem sodným a odpaření zbude 10,5 g (90 procent) terc.butylesteru benzyl-2-acetamido-4,6-O-benzyliden-3-O-(1-karboxyethyl-L-1-karbamoylmethyl)-2-deoxy- α -D-glukopyranosidu ve formě slabě nažloutlé pěny.

8,77 g terc.butylesteru benzyl-2-acetamido-4,6-O-benzyliden-3-O-(1-karboxyethyl-L-1-karbamoylmethyl)-2-deoxy- α -D-glukofuranosidu se přelije 80 ml předem o-

chlazené 95% kyseliny trifluoroctové a směs se míchá po dobu 1 hodiny na ledové lázni. Čirý, nažloutlý roztok se odpaří na rotační odparce při teplotě místnosti na polovinu původního objemu, přidá se 10 objemových dílů vody a provede se lyofilizace. Takto získaný zbytek se roztírá třikrát s absolutním diethyletherem a produkt se vysráží ze směsi methanolu, diethylesteru a petroletheru. Benzyl-2-acetamido-3-O-(1-karboxyethyl)-L-1-karbamoylmethyl-2-deoxy- α -D-glukóza se vyloučí ve formě světle žlutého, hygroskopického prášku (6,21 g; 94 %).

5,95 g této sloučeniny, 2,73 g γ -terc.butyl-esteru D-isoglutaminu a 4,01 g 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu se rozpustí za míchání v 60 ml dimethylformamidu a tento roztok se ponechá 15 hodin v klidu při teplotě místnosti. Dimethylformamid se odstraní při teplotě místnosti ve vysokém vakuu, zbytek se roztírá za chladu několikrát s petroletherem, nadbytek petroletheru se odstraní dekantací a zbytek se dvakrát vysráží ze směsi methanolu, etheru a petroletheru. Získá se terc.butylester benzyl-2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza.

5,69 g 1- α -benzyl-2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukózy, která je rozpuštěna ve 100 ml 80% methanolu se hydrogenuje vodíkem v přítomnosti 1 g 10% paládia na uhlí při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti až do ukončení spotřeby vodíku. Potom se katalyzátor odfiltruje, směs se promyje a filtrát se odpaří k suchu. Získaný 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza se vyjme dvojnásobným množstvím destilované vody a lyofilizuje se. $[\alpha]_D^{20} = 10^\circ \pm 1^\circ$ (voda, c = 0,930).

Analogickým způsobem se dají získat následující sloučeniny:

a) benzyl-3-O-D-1-[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylethyl/-2-propionylamino-2-deoxy- α -D-glukopyranosid, teplota tání 155 až 160 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ \pm 1^\circ$ (dimethylformamid, c = 0,58);

b) 3-O-D-1-[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylpropyl/-2-acetamido-2-deoxy-D-glukóza;

c) 3-O-[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)-1-karbamoylethyl]-karbamoylmethyl-2-benzamido-2-deoxy- β -ethyl-D-glukofuranosid, teplota tání 215 až 217 °C, $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (CH₃OH; c = 0,97);

d) β -ethyl-2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-(D-1,3-bis-N-methylkarbamoylpropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl-D-glukopyranosid, teplota tání 233 až 240 °C, $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (CH₃OH, c = 0,937),

e) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-(D-1,3-bis-N-methylkarbamoylpropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl-D-glukopyranosa, teplota tání 125 až 132 °C, $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ (H₂O, c = 0,93),

f) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-(D-1,3-bis-methoxykarbonylpropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl-D-glukopyranosa jako hydrát, teplota tání 80 až 90 °C, $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ (CH₃OH, c = 1,017),

g) ethyl-2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-(D-1,3-bis-methoxykarbamoylpropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl- β -D-glukopyranosid, teplota tání 127 až 135 st. Celsia, $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (CH₃OH, c = 1,024),

h) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-(D-1-N-benzylkarbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl-D-glukopyranosa,

i) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-(D-1-N-karbamoylmethylkarbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl-D-glukopyranosa,

k) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-karbamoyl-3-karboxypropyl]karbamoylbutyl]-karbamoylmethyl-D-glukopyranosa,

l) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylpropyl]-karbamoylmethyl-D-glukopyranosa,

m) 2-benzamido-3-deoxy-3-O-[L-1-karbamoyl-3-karboxypropyl]karbamoyl-2-methylpropyl]-1-karbamoylmethyl-D-glukopyranosa,

n) 2-acetamido-3-O-[D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl]karbamoylmethylkarbamoylmethyl]-2-deoxy-D-glukosa $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ \pm 1^\circ$ (voda, c = 0,944),

o) methyl-2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)]karbamoylethyl]-karbamoylmethyl/-2-deoxy- α -D-glukopyranosid o $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ \pm 1^\circ$ (voda, c = 0,939),

p) methyl-2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-kar-

bamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]-karbamoylmethyl/-2-deoxy-6-O-stearoyl- α -D-glukopyranosid o $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50^\circ \pm 1^\circ$ (N,N-dimethylformamid, $c = 0,921$),

q) 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1,3-dikarbamoylpropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ$ (voda, $c = 0,514$),

r) 2-acetamido-3-/D-1-[D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl]karbamoylmethyl]-karbamoylpropyl/-2-deoxy-D-glukóza, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46^\circ \pm 1^\circ$ (voda, $c = 0,630$),

s) 2-acetamido-3-O-[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza,

t) dimethylester 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1,3-dikarboxypropyl)karbamoylethyl]-karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukózy $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23^\circ \pm 1^\circ$ (voa, $c = 0,814$),

u) 3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-2-propionamido-D-glukóza,

v) 3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-kaprinoylamido-2-deoxy-D-glukóza,

w) 2-acetamido-2-deoxy-3-O-/[L-1-(D-1,3-bis-methylkarbamoylpropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-D-glukóza,

x) 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoyl-2-hydroxyethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza,

y) 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylbutyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza,

z) 3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-2-stearylamido-D-glukóza,

aa) 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoyl-2-methylpropyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza,

bb) 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoyl-3-methylbutyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza,

cc) 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylpropyl]-karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza,

dd) 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylphenyl-

methyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza,

ee) benzyl-2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1,3-bis-karbamoylpropyl)karbamoylethyl]-karbamoylmethyl/-2-deoxy- β -D-glukopyranosid, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44^\circ \pm 1^\circ$ (N,N-dimethylformamid, $c = 0,989$),

ff) dimethylester benzyl-2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1,3-bis-karboxypropyl)-karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy- β -D-glukopyranosidu,

gg) 2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoylmethylkarbamoyl-3-karboxypropyl)-karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-D-glukóza, bílý prášek,

hh) 3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy-2-p-tolylsulfonylamino-D-glukóza, bílý prášek,

ii) 2-(acetaminomethylkarbonylamino)-2-deoxy-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)-1-karbamoylethyl]karbamoylmethyl/- α,β -D-glukóza,

kk) 2-trimethylacetamido-2-deoxy-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)-1-karbamoylethyl]karbamoylmethyl]- α,β -D-glukóza,

ll) benzyl-2-acetamido-3-O-/[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]-karbamoylmethyl-2-deoxy-6-O-stearoyl- α -D-glukopyranosid, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33^\circ \pm 1^\circ$ (chloroform, $c = 1,046$),

mm) 2-benzoylamino-3-O-/D-1-[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)-1-karbamoylethyl]karbamoylethyl/-2-deoxy- α,β -D-glukóza, teplota tání 140 °C (rozklad),

nn) 2-benzoylamino-3-O-/D-1-[L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylpropyl/-2-deoxy- α,β -D-glukóza, teplota tání 114 až 142 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17^\circ$ (v methanolu),

oo) 2-benzoylamino-3-O-/L-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)-1-karbamoylethyl]karbamoylmethyl/-2-deoxy- α,β -D-glukóza, teplota tání 175 až 177 °C (jako hydrát),

p) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[1-L-(1-D-3-dikarboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl-D-glukopyranosa, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25^\circ$ (H₂O, $c = 0,997$),

qq) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[1-L-(1-D-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoyl-2-hydroxyethyl]karbamoylmethyl-D-glukopyranosa, teplota tání 100 až 115 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23^\circ$ (H₂O, $c = 0,886$),

rr) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[1-L-(1-D-N-n-propylkarbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl-D-glukopyranosa, teplota tání 65 až 140 °C, $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (voda, c = 1,03),

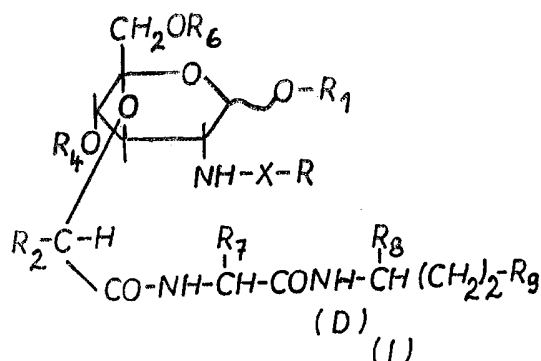
ss) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[1-methyl-1-(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl-D-glykopyranosa, teplota tání 110 až 120 °C, $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ (H₂O, c = 0,88),

tt) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[(D-1-karbamoyl-3-karboxypropyl)karbamoylmethyl]karbamoylmethyl-D-glukóza, teplota tání 115 až 155 °C, $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (voda, c = 0,81),

uu) 2-benzamido-2-deoxy-3-O-[L-1-(D-1,3-dikarbamoylpropyl)karbamoylethyl]karbamoylmethyl-D-glukopyranosa, teplota tání 82 až 143 °C, $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ (H₂O, c = 0,98).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby glukosaminových derivátů obecného vzorce I



v němž

X znamená karbonylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

R znamená alkylový zbytek s 1 až 18 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

R₁ znamená vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylový zbytek,

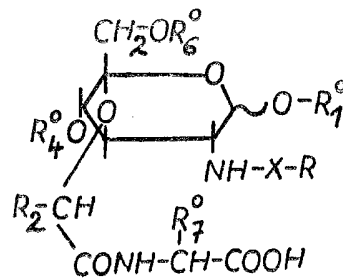
R₂ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R₄ a R₆ znamenají vodík nebo acylový zbytek se 2 až 18 atomy uhlíku,

R₇ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxymethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R₈ znamená popřípadě esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinu a

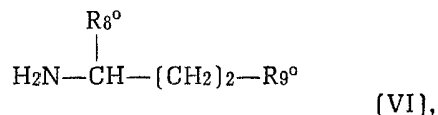
R₉ znamená popřípadě esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinu, s tím, že alkylový zbytek ve významu symbolu R obsahuje více než 1 atom uhlíku, jestliže X znamená karbonylovou skupinu a zbytek R₂ znamená methylovou skupinu nebo jestliže X znamená karbonylovou skupinu, zbytek R₂ znamená vodík a R₈ a R₉ představují karboxylovou skupinu, jakož i jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce V



v němž

R a R₂ mají shora uvedený význam, R₁^o, R₄^o a R₆^o mají význam symbolů R₁, R₄ a R₆ nebo znamenají snadno odštěpitelnou krycí skupinu,

R₇^o má význam symbolu R₇ nebo pokud R₇ obsahuje volnou hydroxyskupinu, je tato hydroxyskupina chráněna snadno odštěpitelnou krycí skupinou, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce VI



v němž

R₈^o a R₉^o mají význam symbolů R₈ a R₉, nebo pokud R₈ a R₉ obsahují volné karboxylové skupiny, jsou tyto skupiny chráněny snadno odštěpitelnými krycími skupinami, s tím, že ve zbytcích R₇^o, R₈^o a R₉^o přítomné karboxylové skupiny a popřípadě volné hydroxylové skupiny jsou chráněny snadno odštěpitelnými krycími skupinami, načež se případně přítomné krycí skupiny odštěpí a popřípadě se získané soli převedou na volné sloučeniny nebo se získané soli převedou na své fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyseliny vzorce V uvádějí v reakci ve formě anhydridů nebo reaktivního esteru s aminoderivátem vzorce VI, nebo se kyselina vzorce V uvádí v reakci se sloučeninou vzorce VI, jejíž aminoskupina je aktivována fosfitamidem.