

(19)



(10) **LT IP1718 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1718**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/675**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

A61K 31/66

A61P 9/00

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

A61P 25/00

C07F 9/00

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **9003652, 1990 11 15, SE**
PCT/SE91/00753, 1991 11 07, SE

(71) Pareiškėjas:
Astra AB, , S-151 85 Soedertaelje, SE

(72) Išradėjas:
Britt-Marie Eva SWAHN, SE
Alf Erling Albert CLAEISSON, SE

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji heterocikliniai junginiai, kaip stimuliuojančių aminorūgščių receptorių antagonistai, jų gavimo būdai ir panaudojimas

(57) Referatas:

—

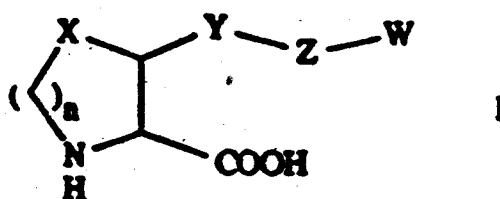
LT IP1718 A

HETEROCIKLINIAI JUNGINIAI KAIP STIMULIUOJANČIŲ AMINO RŪGŠČIŲ RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI, JŲ GAVIMO BŪDAS IR PANAUDOJIMAS

Šis išradimas yra susijęs su naujais piperazino, piperidino ir pirolidino junginiais, su jų gavimo būdais, panaudojimu bei su savo sudėtyje jų turinčiais farmaciniais sąstatais. Šie junginiai yra N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistai ir yra naudingi gydyti tokius sutrikimus, kurie yra sąlygojami NMDA stimuliuojamų amino rūgšties receptorių blokavimo, o ypač gydyti tokius sutrikimus, kaip skausmas, nerimas bei cerebralinė išemija.

Stimuliuojančių amino rūgščių (dažniausiai L-gliutamato ir L-aspartato) receptoriai yra plačiai paplitę centrinėje stuburo nervų sistemoje. Per didelis šių rūgštinių amino rūgščių išsiskyrimas pastebimas visoje eilėje neuropatologinių būsenų ir tai apsprendžia tinkamumą panaudoti tokius receptorių antagonistus kaip naujas gydymo priemones. Modeliuojant gyvūnuose žmonių ligas buvo pademonstruota, jog NMDA antagonistai pasižymi prieškonvulsiniu poveikiu. Apie tai rašo Lehman et al. J.Pharmacol. Exp.Therap. 1988, 246, 65-75. Tai leidžia galvoti apie NMDA receptorių kaip naujų priešepilepsinių priemonių naudingumą. NMDA receptoriai taip pat saugo nuo nervų ląstelių nekrozės, atsirandančios dėl per didelio stimuliavimo (Boust et al., Brain.Res. 1982, 442, 345-348). Juos galima panaudoti išeminių bei hipoksinių sutrikimų, o taip pat neurodegeneracinių sutrikimų, pvz., Alchaimerio ligos gydymui. Vartojami injekcijų būdu, NMDA antagonistai pasižymi analgetiniu poveikiu (Cahusac et al. Neuropharmacology 1984, 23, 719-724). Šie antagonistai taip pat gali būti naudingi migrenos, nerimo bei su liuteinizuojančių hormonų išsiskyrimu susijusių susirgimų gydymui. Pvz., JAV patente 4, 746, 653 aprašyti junginiai, esantys NMDA antagonistais ir kurie yra fosfonoalkilpakeistos 2-piperidinkarboksi rūgštimis. Šios klasės junginių pavyzdžiu nurodoma cis-4-fosfometil-2-piperidinkarboksi rūgštis.

Išrasti nauji NMDA klasės antagonistai, išreiškiami formule I,



kurioje X yra iminas, metileno grupė, benzilidenas, 1,1-alilideno, 1,1-alkilideno grupė, turinti nuo dviejų iki septynių anglies atomų arba yra grupė D-E, kurioje D, būdamas sudėtine žiedo dalimi, yra azotas, o E yra tiesios arba šakotos struktūros žemesnysis alkilas arba arilas, kiekvienas iš jų turintis nuo vieno iki septynių anglies atomų, aroilas, pakeista ar nepakeista alilo, benzi-
lo ar propargilo grupė;

Y yra hidroksilas arba aminos su anglies atomu arba yra karbonilo grupė; Z yra grupė, susidedanti iš nuo vienos iki keturių metileno grupių arba yra 1,3-alilideno ar propargilideno grupė;

W yra grupė P(O) (OR¹ (OR²), kurioje R¹ ir R² kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C₁-C₁₆ alkilas, kuriuose fenilas pakeistas C₁-C₂ alkilo, aciloksimetilo arba etilo grupėmis;

n, kai X žiede neturi azoto, yra 1 arba 2 ir, kai X turi azoto, yra 2 ir kiekviename iš šių junginių esanti karboksi grupė gali būti funkcionuota farmaciškai priimtino esterio ar amido pavidalu.

Minimai šį išradimą atitinkančių heterociklinių amino rūgščių klasei priskiriamos farmaciškai priimtinos druskos bei adityvios bazės druskos, tokios, kaip metalo druskos. Šiai klasei taip pat priskiriami ir hidratai, o taip pat stereoizomerinės formos, tame tarpe ir stereoizomerai.

Ypatingai tinkamais yra junginiai, išreiškiami formule I,

kurioje X yra iminas, C₁-C₆ alkiliminas, metilenas, 1,1-etilidenas arba 1,1-propilidenas;

Y yra anglies atomas su hidroksilu arba yra karbonilo grupė;

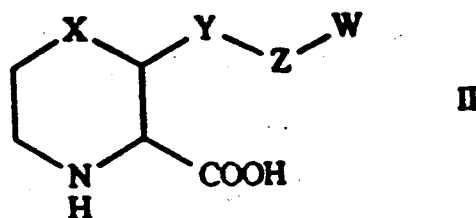
Z yra grupė, susidedanti iš nuo vienos iki trijų metileno grupių arba yra 1,3-alilideno ar 1,3-propargilideno grupė;

W yra grupė $P(O)(OR)^1(OR)^2$; kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{16} alkilas, kuriuose fenilas pakeistas C_1-C_2 alkilo, aciloksimetilo arba etilo grupėmis;

n, kai X savo žiede neturi azoto, yra 1 arba 2 arba, kai X turi azoto, yra 2 ir kai kiekviename iš šių junginių esant karboksi grupė gali būti funkcionuota farmaciškai priimtino esterio ar amido pavidalu.

Minimai ši išradimą atitinkančių heterociklinių amino rūgščių klasei priskiriamos farmaciškai priimtinos druskos bei adityvios bazės druskos, tokios, kaip metalo druskos.

Dar tinkamesnių junginių klasė yra išreiškiama formule,



kurioje X yra iminas, C_1-C_4 alkilaminas, metilenas, 1,1-etilidenas arba 1,1-propilidenas;

Y yra hidroksilas su anglies atomu arba karbonilo grupė;

Z yra grupė, susidedanti iš nuo vienos iki trijų metileno grupių arba yra 1,3-alilideno ar 1,3 propargilideno grupė;

W yra grupė $P(O)(OR)^1(OR)^2$, kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{16} alkilas, kuriuose fenilas pakeistas C_1-C_2 alkilo, aciloksimetilo arba etilo grupėmis;

n, kai X savo žiede neturi azoto, yra 1 arba 2 arba, kai X turi azoto, yra 2; ir kiekviename tokiame junginyje esanti karboksi grupė gali būti funkcionuota farmaciškai priimtino esterio ar amino pavidalu.

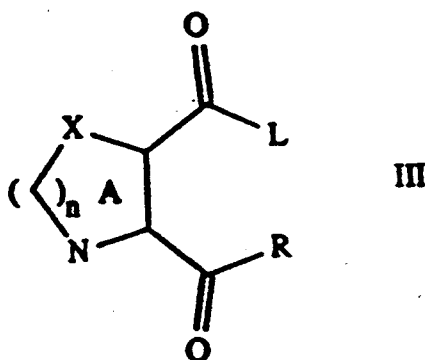
Šiai išrastų heterociklinių amino rūgščių klasei priskiriamos farmaciškai priimtinos druskos ir adityvios bazės druskos, tokios, kaip metalo druskos. Šiai klasei priskiriami hidratai, o taip pat izomerinės formos, tame tarpe stereoizomerai, tam tikri iš kurių yra tinkami.

Aukščiau vartojamas terminas "aroilas" reiškia benzoilą arba pakeistą benzoilą, tokius, kaip 2,6-dimetilbenzoilas arba 4-brombenzoilas, furankarbonilās, tiofenkarbonilas arba piridenkarbonilas.

Ši išradimą atitinkančius junginius galima gauti specialistams gerai žinomais būdais. Tuo tikslu galima panaudoti vieną arba keletą sekančių būdų.

Būdas A.

I nesotų heterociklinį dikarboksi darinį, išreiškiamą formule III,

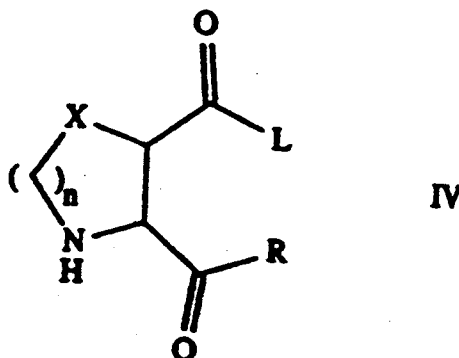


kurioje X ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, R yra alkoksi arba dialkilamino grupė, turinti iki dešimties anglies atomų, L yra tinkama atskeliamoji grupė, tokia, kaip fluoras, chloras, alkoksi, azido ar panašios grupės, naudojamos karboksi rūgščių nukleofilinės reakcijos sužadinimui arba yra hidridas, o A reiškia, kad žiedas yra aromatinis arba dalinai nesotus, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, prie temperatūrų, esančių intervale nuo -75°C iki kambario temperatūros, pilama bet kurios iš sekančių medžiagų: alfa metalinto metanfosfonio rūgšties dialkilo esterio, beta metalinto etano ar etanfosfonio rūgšties dialkilo esterio, gama metalinto alilfosfonio rūgšties dialkilo esterio arba metalinto 1-propinilfosfonio rūgšties dialkilo esterio. Tada įprastais būdais, tokiais, kaip katalitinis hidrinimas, žiedas paverčiamas sočiu ir gaunami šį išradimą atitinkantys junginiai, tuo tikslu pašalinant apsaugines esterio ar amido grupes arba pradžioje pašalinant apsaugines grupes, o po to atliekant žiedo hidrinimą. Tarpinis darinys su ketono funkcinė grupė gali būti pasirinktinai redukuojamas į alkoholį, tuo tikslu panaudojant gerai žinomus reduktorius, pvz., natrio borohidridą arba tarpinis darinys ar pro-

duktas turintis funkcinę ketonio grupę taipogi gali būti standartiniais būdais oksidinamas į ketoną.

Būdas B.

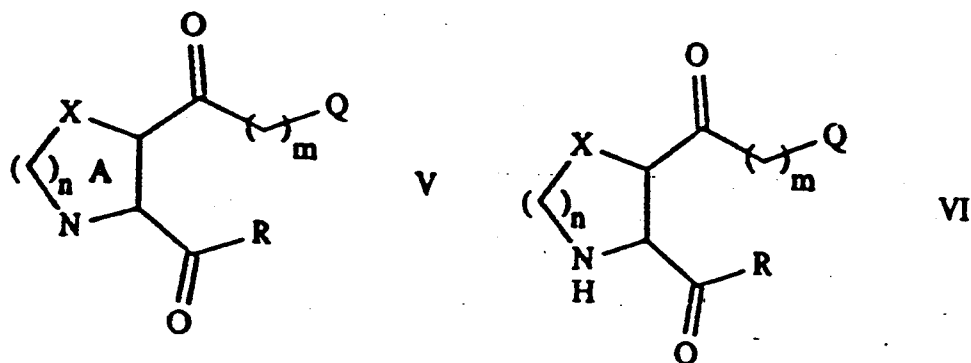
Metalintos fosfonio rūgštys, kurios buvo minimos, kalbant apie būdą B, taip pat gali būti pilamos į heterociklinį junginį, išreiškiamą formule IV,



kurioje R, X, L ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, darbo metu laikantis tokių pat bendrųjų sąlygų. Žiede esantis azotas pasirinktinai gali būti apsaugotas, pvz., karbamato esterio pavidalu. Alkoholio bei ketono funkcinės grupės gali būti paverčiamos viena į kitą kalbant apie būdą A nurodytu būdu. Ši išradimą atitinkantys junginiai yra gaunami, pašalinus apsaugines esterio ar amido grupes.

Būdas C.

Įvykdoma halogeninto ketono, išreiškiamo formule V arba VI,



kurioje X, n, R ir A turi aukščiau nurodytas reikšmes, o Q reiškia atskeliamąją grupę, tokią, kaip chloras, bromas, jodas arba sulfonato esterį, tokį, kaip tosiloksi, o m yra skaičius nuo 1 iki 3, reakcija su trialkilo fosfitu, suda-

rius tokias sąlygas, kokios paprastai būna Arbuzovo reakcijos metu arba su dialkilo trialkilsililu, pageidautina, trimetilsililu, fosfitu ar su metalintu fosfonio rūgšties dialkilo esteriu. Žiede esantis azotas gali būti pasirinktinai apsaugotas, pvz., karbamato esterio pavidalu. Ketono funkcinės grupės taip pat gali pareikalausti laikinos apsaugos, pvz., ketalio pavidalu. Ši išradimą atitinkantys junginiai yra gaunami apsauginių grupių pašalinimo būdu.

Būdas D.

Įvykdoma būdais A arba B gauto produkto ar dalinai apsaugoto tarpinio darinio, šoninėje grandinėje, kurioje yra fosforo atomas, turinčio funkcinę ketono grupę, reakcija su amonjaku arba su tokiu amonjako šaltiniu kaip amonio acetatas, sudarius tokias sąlygas, kurios sąlygoja pirminės amonio grupės įvedimą. Paprastai tokiomis sąlygomis laikomos redukcinio aminavimo sąlygos. Jų pavyzdžiu gali būti tokia reakcija, kuri yra vykdoma, dalyvaujant vandeniliui ir katalizatoriui, tokiame, kaip paladis arba dalyvaujant tokiame hidrido šaltiniui kaip natrio cianoborohidridas tokiame tinkamame kaip natrio cianoborohidridas tirpiklyje, pvz., etanolyje.

Pradiniai formulėmis III, IV, V ir VI išreiškiami junginiai yra žinomi arba gali būti paruošti specialistams žinomais būdais. Heteroaromatinių arba dalinai nesočių žiedų redukavimas atliekamas žinomais būdais, skirtais pirolis, piridino arba pirazino žiedų redukavimui. Pavyzdžiui, piridino žiedo redukavimą pageidautina atlikti katalitinio hidrinimo būdu, pvz., dalyvaujant Adamso katalizatoriui rūgštiniame tirpiklyje, tokiame, kaip acto rūgštis. Apsauginės grupės yra naudojamos visada, kai tik reikia pristabdyti gretutines reakcijas. Jos yra specialistams gerai žinomų tipų, pvz., tert-butoksikarbonilo ar karbo-benzoksi grupės aminų atveju, nuo 1 iki 6 anglies atomų turintys tiesios ar šakotos struktūros alkilo, alilo ar benzilo esteriai karboksi rūgščių atveju bei fosfanato grupė ir pagrįsta sililu arba ketalio tipo apsauginės grupės alkoholių atveju.

Tam tikri terminai, naudojami kalbant apie aukščiau aprašytus būdus, turi žemiau pateikiamą reikšmę.

- "Alkilas" reiškia tiesios ar šakotos struktūros alkilo grandines, turinčias nuo vieno iki aštuonių anglies atomų ir geriausia, kada tai yra etilas, butilas ar izopropilas. "Metalintas" reiškia, kad tokiais būdais, kaip įvykdant anglies rūgšties ar fosfonio rūgšties dialkilo esterio, t.y. silpnai rūgštinių junginių reakciją su stipria baze, tokia, kaip butillitis, natrio hidridas ar ličio diizopropilamidas arba įvykdant halogenido reakciją su metalu, pvz., cinku, cinko-vario pora, magniu, ličiu ar natriu inertiniame ar kitaip tinkamame tirpiklyje, susidaro metalo organinis reagentas.

Tokiu būdu susidariusį reagentą galima toliau modifikuoti, tuo tikslu įdedant kito metalo junginių, pvz., vienvalenčio vario cianido.

Pavyzdžiai

Sekantys pavyzdžiai yra skirti nušviesti šį išradimą, kurio apimtis jais neapsiriboja. ^{13}C -BMR spektrai D_2O , panaudojant tret-butanolį ($\delta=30,6$ m.d.) kaip tarptautinį standartą.

Pavyzdys 1. Cis-3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgštis.

Būdas A

0,415 g cis-izopropil-1-(tret-butiloksikarbonil)-3-(2-dimetilfosfono-1-oksoetil)-2-piperidinkarboksilato ir 0,38 ml trimetilsililbromido mišinys maišomas 3 valandas 60 ml chloroformo 60°C temperatūroje. Po to vakuume pašalinamas tirpiklis, o nuosėdos ištirpinamos 5 ml vandens ir veikiamos 0,10 g ličio hidroksido. Po 3 valandų trukmės maišymo kambario temperatūroje mišinys eliuojamas vandeniu pro Dowex 50W x 8H. Frakcijos surenkamos, pašalinamas vanduo ir gaunamas santykiu 3:2 paruoštas 3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgšties cis/trans mišinys, perkristalinamas iš vandens/etanolio. ^{13}C -BMR (m.d.): 20,9; 22,5; 25,6; 27,1; 43,6; 45,2; 45,7; 46,6; 50,0; 50,5; 58,9; 59,7; 173,0; 173,8; 211,1; 211,2 ir trans-3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarbok-

si rūgštis, perkristalinama iš vandens/etanolio. Lyd.taškas - 184-186°C.

Pradinė medžiaga gaunama sekančiai. 12,5 ml butilličio (1,54 ml hekso-
ne)-ir 2,1 ml dimetilo metilfosfonato mišinys 20 ml tetrahidrófurano pilamas
į 4,0 g izopropil-3-chlorkarbonil-2-piridinkarboksilato 20 ml tetrahidrofura-
no -78°C temperatūroje. Pamašius 15 minučių, pilama prisotinto amonio chlo-
rido ir mišiniui leidžiama atšilti kambario temperatūroje. Išdžiovinus virš
natrio sulfato, tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos apdirbamos ant silika-
gelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilo
acetatą/acetoną. Tepalo pavidalu gaunamas izopropil-3-(2-dimetilfosfono-1-ok-
soetil)-2-piridinkarboksilatas.

1,2 g izopropil-3-(2-dimetilfosfono-1-oksoetil)-2-piridinkarboksilato
ir 0,2 g 10% platinos ant medžio anglies mišinys 15 ml acto rūgšties 3 valan-
das hidrinamas kambario temperatūroje, esant 300 kPa slėgiui. Mišinys nufilt-
ruojamas, o tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos ištirpinamos 10 ml metile-
no chlorido ir įpilama kalio karbonato. Po 15 minučių pilama 0,82 ml di-tret-
butil-dikarbonato ir mišinys maišomas 24 valandas. Mišinys nufiltruojamas ir
chromatografuojamas ant silikagelio kolonėlės, eliuentu naudojant etilo aceta-
tą. Tepalo pavidalu gaunamas cis-izopropil-1-(tret-butiloksikarbonil)-3-(2-di-
metilfosfono-1-oksoetil)-2-piperidinkarboksilatas.

Būdas B

0,425 g cis-di-tret-butyl-3-(2-dietilfosfono-1-oksoetil)-1,2-piperidin-
dikarboksilato ir 0,95 ml trimetilsililbromido mišinys maišomas 3 valandas 5
ml chloroformo 60°C temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuume, nuosėdos
ištirpinamos vandenyje eliuojamos pro Dowex 50W x 8H. Gaunamas cis-3-(1-okso-
2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgštis, kuri kristalinama iš vandens/eta-
nolio. ¹³C-BMR (m.d.): 19,3; 24,0; 42,2; 43,8; 45,0; 48,2; 57,8; 172,6; 210,0;
210,1.

Pradinė medžiaga gaunama sekančiai. 19,8 g tret-butyl-3-karboksi-2-piri-
dinkarboksilato ir 5 g 10% paladžio ant medžio anglies mišinys 250 ml acto

rūgšties hidrinamas 6 valandas, esant 300 kPa slėgiui. Mišinys nufiltruojamas ir, tirpiklį pašalinus vakuume, gaunamas tepalo pavidalo cis-tret-butyl-3-karboksi-2-piperidinkarboksilatas.

Į 7,7 g cis-tret-butyl-3-karboksi-2-piperidinkarboksilato, 5,2 ml trietilamino, 100 ml metanolio ir 50 ml metileno chlorido mišinį pilama 8,3 g di-tret-butyl-dikarbonato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Pašalinus tirpiklį vakuume, tepalo pavidalu gaunamas norimas produktas.

9,2 g cis-tret-butyl-1-(tretbutiloksokarbonil)-3-karboksi-2-piperidinkarboksilato ir 4,1 g 1,1-karbonildiimidazolo mišinys 50 ml metileno chlorido maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuume, o nuosėdos ištirpinamos 250 ml toluolo ir 10 ml metileno chloride.

Po to iš eilės plaunama 75 ml prisotintos citrinos rūgšties, 75 ml vandens ir 75 ml prisotinto natrio vandenilio karbonato. Išdžiovinus virš natrio sulfato, tirpiklis pašalinamas vakuume ir tepalo pavidalu gaunamas norimas produktas.

4,8 ml butylličio (1,5 M heksane), 1,1 ml dietilo metilfosfonato ir 0,91 g magnio bromido eterato mišinys 10 ml tetrahidrofurano pilamas į 1,3 g cis-tret-butyl-1-(tret-butiloksikarbonil)-3-imidazolilkarbonil-2-piperidinkarboksilato 10 ml tetrahidrofurano -78°C temperatūroje. Pamašius 15 minučių, pilama prisotinto amonio chlorido ir mišiniui leidžiama atšilti kambario temperatūroje.

Išdžiovinus virš natrio sulfato, tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos chromatografuojamos ant silikagelio kolonėlės, eliuentu naudojant santykiu 3:2 paruoštą etiloacetato/heksano mišinį. Tepalo pavidalu gaunamas cis-di-tret-butyl-3-(2-dietilfosfono-1-oksoetil)-1,2-piperidindikarboksilatas.

Pavyzdys 2. 3-(1-okso-3-fosfonopropil)-2-piperidin-karboksi rūgštis.

Gaunamas panašiai kaip santykiu 4:1 paruoštas 3-(1-okso-3-fosfonopropil)-2-piperidinkarboksi rūgšties cis/trans mišinys. ¹³C-BMR: 19,0; 20,8; 21,2; 22,7; 24,3; 26,2; 35,3; 37,1; 44,4; 45,0; 46,5; 48,4; 58,2; 58,9; 172,5; 172,9; 214,9; 215,0.

Pradinė medžiaga gaunama, į 1,5 g Zn-Cn, 10 ml toluolo, 2 ml dimetilacetamido, 5 g beta-jodo etilo dietifostolilfosfino mišinį, veikiant ultragarsu, įpylus 2,3 g izopropil-3-chlorkarbonil-2-piridinkarboksilato 10 ml toluolo. Po 10 minučių mišinys ataušinamas ledo vonioje ir pilama 50 ml prisotinto natrio vandenilio karbonato. Mišinys nufiltruojamas ir ekstraguojamas etilo acetatu. Išdžiovinus virš natrio sulfato, vakuume pašalinamas tirpiklis. Nuosėdos chromatografuojamos ant silikagelio kolonėlės, eliuentu naudojant etilo acetatą/acetoną. Tepalo pavidalu gaunamas cis-izopropil-3-(3-dietilfosfono-1-oksopropil)-2-piridinkarboksilatas.

Pavyzdys 3. Cis-propil-3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksilatas.

0,2 g cis-izopropil-1-(tret-butiloksikarbonil)-3-(2-dietilfosfono-1-oksoetil)-2-piperidinkarboksilato ir 0,3 ml trimetilsililbromido mišinys tris valandas maišomas 3 ml chloroformo 60°C temperatūroje. Tada vakuume nugarinamas tirpiklis, nuosėdos ištirpinamos 4 ml vandens ir maišomos 0,5 valandos. Mišinys eliuojamas vandeniu pro Dowex 50W x 8H ir gaunamas cis-izopropil-3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksilatas. ^{13}C -BMR (m.d.): 20,9; 23,1; 23,2; 25,6; 43,3; 44,9; 46,7; 50,2; 58,7; 75,2; 171,1; 211,1; 211,2.

Pavyzdys 4. 3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperidin-karboksi rūgštis.

0,20 g 3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piridinkarboksi rūgšties ir 0,20 g 10 % platinos ant medžio anglies mišinys 10 ml vandens hidrinamas 1,5 valandos kambario temperatūroje, esant 300 kPa slėgiui. Mišinys nufiltruojamas ir vakuume pašalinamas tirpiklis. Nuosėdos plaunamos vandeniu pro Dowex 50W x 8H ir gaunamas santykiu 4:1 paruoštas 3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgšties cis/trans mišinys.

Pavyzdys 5. 4-metil-3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgštis.

0,08 g di-tret-butyl-3-(2-dietilfosfono-1-oksoetil)-4-metil-1,2-piperi-

dindikarboksilato ir 0,2 ml trimetilsililbromido mišinys 1 ml chloroformo kaitinamas 4 valandas 64°C temperatūroje uždareme mėgintuvėlyje. Tirpiklis pašalinamas vakuume, pilama 0,3 ml vandens ir mišinys paliekamas vienai valandai. Po nugarinimo nuosėdos eliuojamos vandeniu pro katijoninę dervą (DOWEX 50W x 8H). Gautasis produktas yra stereomerų mišinys, kuriame kaip svarbiausią komponentą galima išskirti norimą gauti junginį, turintį sekančias charakteristikas: ¹H-BMR signalai (H₂O prie 4,74 m.d. kaip standartas): 3,82 (d, J 4Hz, H-2), 3,72 (t, H-3), 1,14 (d, 3H, 4-Me).

Pradinė medžiaga gaunama sekančiai: tret-butyl-3-karboksi-4-metil-2-piridinkarboksilat (5,0 g), gautas iš atitinkamo anhidrido ir tret-butilo spiritas hidrinami acto rūgštyje dalyvaujant 10 % Pd-C (3 g), esant 300 kPa slėgiui. Po filtravimo ir tirpiklio nugarinimo nuosėdos, kuriomis yra beveik grynas tret-butyl-3-karboksi-4-metilpiperidin-2-karboksilat, veikiamos trietilamino ekvivalentu dichlormetano ir metanolio (3:1) mišinyje ir papildomai dar įpilamas vienas di-tret-butyl-dikarbonato ekvivalentas. Po 15 valandų trukmės reakcijos tirpiklis nugarinamas vakuume ir putų pavidalu lieka beveik gryno di-tret-butyl-3-karboksi-4-metilpiperidin-1,2-dikarboksilato trietilamonio druska. Ši medžiaga tiesiogiai šaltyje 45 minutes veikama oksalilo chloridu (0,175 ml) ir 5 lašais dimetilformamido toluole (25 ml). Po to seka filtravimas pro stiklo filtrą ir tirpiklio nugarinimas. Alternatyviai rūgštis gali būti išvaloma ant silikagelio kolonėlės atliekamos chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną/metanolį (98:2), o po to, veikiant cianurfluoridu, paverčiama rūgšties fluoridu. Į rūgšties chlorido tirpalą tetrahidrofurane, laikomą -70°C temperatūroje, pilami 3 ekvivalentai ličio dietilo metanfosfonato tetrahidrofurane. Pamašius 100 minučių, pilama prisotinto amonio chlorido, mišiniui leidžiama pasiekti kambario temperatūrą ir ekstraguojama etilo acetatu. Išdžiovinus virš natrio sulfato ir pašalinus tirpiklį, susidaro nuosėdos, kurios chromatografuojamos ant silikagelio kolonėlės, eliuentu naudojant santykiu 3:2 paruoštą etilo acetato/heksano mišinį. Tepalo pavidalu gaunamas di-tret-butyl-3(diethylfosfono-1-oksoetil)-4-metilpiperidin-1,2-dikarboksilat (90 mg).

Pavyzdys 6. Cis-3-(1-hidroksi-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgštis

0,35 g cis-1-benziloksikarbonil-3-(1-hidroksi-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgšties amonio druskos ir 0,30 g paladžio ant medžio anglies mišinys 15 ml vandens dvi valandas hidrinamas kambario temperatūroje, esant 300 kPa slėgiui. Mišinys nufiltruojamas, o tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos kristalinamos iš vandens/etanolio ir gaunama cis-3-(1-hidroksi-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgšties amonio druska. ^{13}C -BMR (m.d.): 20,6; 22,6; 34,1; 35,8; 38,5; 38,6; 44,9; 63,3; 70,4; 174,8.

Pradinė medžiaga gaunama sekančiai. Į 22,6 ml butilličio (1,37 M hekसानe) ir 4,7 g dietilo metilfosfonato mišinys tetrahidrofurane pilamas į 5,45 g izopropil-3-formil-2-piridinkarboksilato 50 ml tetrahidrofurano -60°C temperatūroje. Po 1 valandos trukmės maišymo -65°C temperatūroje pilama 7 g trimetilamonio chlorido ir mišiniui leidžiama sušilti kambario temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas vakuume, nuosėdos chromatografuojamos ant silikagelio kolonėlės, eliuentu naudojant acetoną ir tepalo pavidalu gaunamas 3-(2-dietilfosfono-1-hidroksietil)-2-piridinkarboksi rūgšties laktonas.

1,0 g 3-(2-dietilfosfono-1-hidroksi)-2-piridinkarboksi rūgšties laktono ir 0,2 g platinos oksido 20 ml acto rūgšties mišinys 12 valandų hidrinamas kambario temperatūroje. Mišinys nufiltruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos ištirpinamos 20 ml metileno chlorido ir įpilama prisotinto natrio vandenilio karbonato. Mišinys maišomas 0°C temperatūroje ir įpilama 0,61 ml benzilo chloroformiato. Po 3 valandų trukmės maišymo kambario temperatūroje organinė fazė atskiriama ir džiovinama virš natrio sulfato. Mišinys nufiltruojamas ir tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos chromatografuojamos ant silikagelio kolonėlės, eliuentu naudojant etilo acetatą. Tepalo pavidalu gaunamas 1-benziloksikarbonil-3-(2-dietilfosfono-1-hidroksietil)-2-piperidinkarboksi rūgšties laktonas. 0,38 g šio junginio ir 0,65 ml trimetilsililbromido mišinys 3 valandas maišomas 4 ml chloroformo 60°C temperatūroje. Tada vakuume pašalinamas tirpiklis, nuosėdos ištirpinamos 3 ml vandens ir veikiamos 0,10 g ličio hidroksido. Po 3 valandų trukmės maišymo kambario temperatūroje mišinys

eliuojamas 1 M NH_3 pro DOWEX 50W x 8H. Gaunama cis-1-benziloksikarbonil-3-(1-hidroksi-2-fosfonoetil)-2-piperidinkarboksi rūgšties amonio druska.

Pavyzdys 7. 3-(okso-2-fosfonoetil)-2-piperazinkarboksi rūgštis

0,5 g cis-metil-1,4-di-(tret-butiloksikarbonil)-3-(2-dietilfosfono-1-oksoetil)-2-piperazinkarboksilato ir 1,25 ml trimetilsililbromido mišinys 3 valandas maišomas 5 ml chloroformo 60°C temperatūroje. Tada vakuume pašalinamas tirpiklis ir nuosėdos veikiamos 0,20 g ličio hidroksido. Po 3 valandų trukmės maišymo kambario temperatūroje mišinys pirmiausiai pro DOWEX 50W x 8H eliuojamas vandeniu, o po to 1 M NH_3 . Gaunamas santykiu 3:2 paruoštas 3-(1-okso-2-fosfonoetil)-2-piperazinkarboksi rūgšties amonio druskos cis/trans mišinys. ^{13}C BMR (m.d.): 41,0; 41,5; 41,7; 42,2; 44,7; 46,1; 46,9; 48,3; 58,4; 59,4; 62,4; 63,2; 172,9; 173,0; 205,3; 206,7.

Pradinė medžiaga gaunama sekančiai. 4,7 ml butilličio (1,44 M heksane) ir 1,0 g dietilo metilfosfonato mišinys 10 ml tetrahidrofuranu -78°C temperatūroje pilamas į 2,0 g cis-dimetil-1,4-di-(tret-butiloksikarbonil)-2,3-piperazindikarboksilato 20 ml tetrahidrofurano. Po 30 minučių trukmės maišymo pilama prisotinto amonio chlorido. Mišiniui leidus sušilti kambario temperatūroje, jis ekstraguojamas chloroformu. Po džiovinimo virš natrio sulfato, tirpiklis pašalinamas vakuume. Nuosėdos chromatografuojamos ant silikagelio, eliuentu naudojant etilo acetatą/heksaną. Tepalo pavidalu gaunamas cis-metil-1,4-di-(tret-butiloksikarbonil)-3-(2-dietilfosfono-1-oksoetil)-2-piperazinkarboksilatas.

Farmaciniai sąstatai

Farmaciniai sąstatai, savo sudėtyje turintys formule I išreiškiamo junginio, gaunami žinomais būdais. Jeigu jie naudojami kaip analgetikai, šį išradimą atitinkantis junginys ištirpinamas skystame injekcijoms tinkamame skiediklyje. Ypatingai tinka šį junginį ištirpinti izotoniniame natrio chloride. Kai šie junginiai yra naudojami konvulsinių susirgimų, nerimo bei cerebralinės

išemijos gydymui, juos taipogi galima vartoti peroralinės ar rektalinės paskirties vaistų, pvz., tablečių, kapsulių ar supozitorių pavidalu. Norint gauti farmacinius dozuotus peroralinės paskirties farmacinius sąstatus, savo sudėtyje turinčius formulę I išreiškiamo junginio, pasirinktasis mišinys gali būti maišomas su kietu nešėju, pvz., laktozės ar celiuliozės dariniais, rišamąja medžiaga, tokia kaip želatinas bei su riebumo suteikiančia medžiaga, tokia kaip magnio stearatas ir po to presuojamas į tabletes.

Rektalinės paskirties dozavimo vienetais gali būti tirpalai ar suspensijos arba jie gali būti gaminami kaip supozitoriai.

Skysti peroralinės paskirties sąstatai gali būti sirupai ar suspensijos, pvz., tirpalai, savo sudėtyje turintys nuo maždaug 0,2 % iki maždaug 20 % pagal svorį čia aprašytos aktyviosios medžiagos.

Parenteralinės paskirties injekcijomis vartojami tirpalai gali būti ruošiami iš vandeninio vandenyje tirpios farmaciškai priimtinos aktyviosios medžiagos druskos. Pasirinktina šių tirpalų sudėtyje gali būti stabilizuojančių ir/arba buferinių medžiagų. Juos patogiu dozuoti įvairios paskirties ampulėmis.

Terapiniam suaugusių žmonių gydymui tinkamomis vienkartinėmis dozėmis yra nuo 10 iki 200 mg peroralinio vartojimo atveju ir nuo 0,1 iki 100 mg, juos vartojant injekcijų būdu.

Biologinis įvertinimas

Ši išradimą atitinkantys junginiai pasižymi vertingomis farmacinėmis savybėmis. Pvz., jie blokuoja žinduolių NMDA stimuliuojamų amino rūgščių receptorių. Dėl to šie junginiai yra naudingi gydyti tokius susirgimus, kurie yra sąlygojami tokio blokavimo - konvulsinius susirgimus, nerimą, cerebralinę išemiją ir skausmą. Jų poveikis buvo pademonstruotas in vivo bei in vitro su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliekamų bandymų metu. Minėtus junginius šie gyvūnai gaudavo peroraliniu ir parenteraliniu būdais.

Slopinimo poveikiui NMDA stimuliuojamiems amino rūgščių receptoriams in

vitro nustatyti išmatuojamas NMDA sukeltas ^3H -acetilcholino išsiskyrimas iš žiurkių smegenų corpus striatum audinių. Tai atliekama iš esmės taip kaip aprašyta Lehman ir Scatton, Brain Research, 1982, 252, 77-89. NMDA sukulto ^3H -acetilcholino išsiskyrimo iš stratiarinių audinių sluoksnelių slopinimas išreiškiamas kaip ^3H -acetilcholino išsiskyrimas, vykstantis atsiliepiant į stimuliavimą 50. g NMDA ir yra apskaičiuojamas procentais nuo kontrolinio bandinio.

Slopinimo poveikis NMDA stimuliuojamiems amino rūgščių receptoriams gali būti nustatomas ir in vitro atliekamų bandymų metu, kuomet Lehmann et al J. Pharmacol.Exptl.Therap. 1988, 246, 65-75 aprašytu būdu išmatuojamas ^3H -CGS 19755 sąryšio su smegenų audinių bandiniais slopinimas.

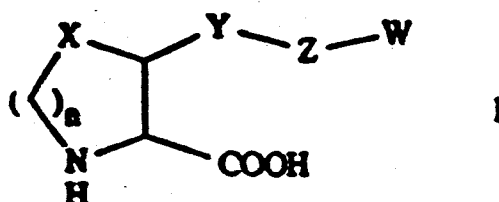
Ši išradimą atitinkančių junginių prieškonvulsinis poveikis yra nustatomas in vivo, pastaroje nuorodoje nurodytu būdu atliekant elektrošoku arba NMDA sukeltų konvulsijų slopinimą.

Analgetinis minėtų junginių poveikis žiurkėms ir pelėms nustatomas injekcijomis iš esmės taip, kaip aprašyta Cahusac et al.Neuropharmacology 1984, 23, 719-24.

Geriausiu šiuo metu žinomu išradimo realizavimo būdu yra pavyzdžiuose 1 arba 6 aprašytų junginių panaudojimas.

APIBRĖŽTIS

1. Junginiai, išreiškiami formule I,



kurioje X yra iminas, metileno grupė, benzilidenas, 1,1-alilideno, 1,1-alkilideno grupė, turinti nuo dviejų iki vieno anglies atomų arba yra grupė D-E, kurioje D, būdamas žiedo dalimi, yra azotas ir E yra tiesios ar šakotos struktūros žemesnysis alkilas arba acilas, kiekvienas iš jų turintis nuo vieno iki septynių anglies atomų, aroilas, pakeista ar nepakeista alilo, benzilo ar propalgilo grupė;

Y yra hidroksilas arba aminos su anglies atomu arba yra karbonilo grupė;

Z yra grupė, susidedanti iš nuo vienos iki keturių metileno grupių arba yra 1,3-alilideno ar 1,3-propargilideno grupė;

W yra grupė $P(O) (OR^1) (OR^2)$, kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{16} alkilas, kuriuose fenilas pakeistas C_1-C_2 alkilo, aciloksi-metilo ar etilo grupėmis;

n, kai X žiede neturi azoto, yra 1 arba 2 arba, kai X turi azoto, yra 2; ir kiekviename iš šių junginių esanti karboksi grupė gali būti funkcionuota savo farmaciškai priimtino esterio ar amido pavidalu, o taip pat hidratai, farmaciškai priimtinos druskos ir adityvios bazės druskos, tokios kaip metalų druskos bei izomerinės formos, prie jų priskiriant ir stereoizomerus.

2. Junginiai pagal p.1, besiskiriantys tuo, kad X yra iminas, C_1-C_6 alkilimino, acilimino, metileno, 1,1-etilideno ar 1,1-propilideno grupė;

Y yra hidroksilo arba karbonilo grupė su anglies atomu;

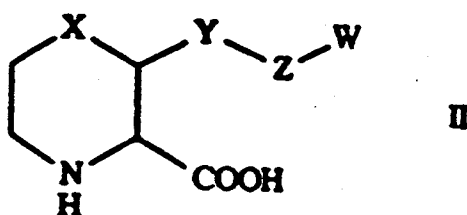
Z yra grupė, susidedanti iš nuo vienos iki trijų metileno grupių arba yra 1,3-

alilideno ar 1,3-propargolideno grupė;

W yra grupė $P(O) (OR^1) (OR^2)$, kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{16} alkilas, kuriuose fenilas pakeistas C_1-C_2 alkilo, aciloksi-metilo ar etilo grupėmis;

n, kai X savo žiede neturi azoto, yra 1 arba 2 arba, kai X turi azoto, yra 2; ir kiekviename iš šių junginių esanti karboksi grupė gali būti funkcionuota savo farmaciškai priimtino esterio ar amido pavidalu, o taip pat hidratui, farmaciškai priimtinos druskos ir adityvios bazių druskos, tokios, kaip metalo druskos bei stereoizomerinės formos, prie jų priskiriant stereoizomerus.

3. Junginiai pagal punktą 1, išreiškiami formule II, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad



X yra iminas, C_1-C_4 alkilimino, acilimino, metileno, 1,1-etilideno arba 1,1-propilideno grupė;

Y yra hidroksilo grupė arba yra karbonilo grupė su anglies atomu;

Z yra grupė, susidedanti iš nuo vienos iki trijų metileno grupių arba yra 1,3-alilideno ar 1,3-propargilideno grupė;

W yra grupė $P(O) (OR^1) (OR^2)$, kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_1-C_{16} alkilas, kuriame fenilas pakeistas C_1-C_2 alkilo, aciloksi-metilo ar etilo grupėmis; o taip pat hidratui, farmaciškai priimtinos druskos ir adityvios bazių druskos, tokios, kaip metalų druskos ir izomerinės formos, prie jų priskiriant stereoizomerus.

4. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra metileno grupė,

Y yra karbonilo grupė,

Z yra metileno grupė,

W yra $P(O) (OR^1) (OR^2)$, kur R^1 ir R^2 abu yra vandenilis, o n yra 2.

5. Junginys pagal p.1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra metileno grupė,

Y yra hidroksimetileno grupė,

Z yra metileno grupė,

W yra $P(O) (OR^1) (OR^2)$, kur R^1 ir R^2 abu yra vandenilis, o n yra 2.

6. Farmacinis sąstatas, pasižymintis prieškonvulsiniu poveikiu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo sudėtyje yra junginio pagal p.1.

7. Farmacinis sąstatas, pasižymintis analgetiniu poveikiu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo sudėtyje yra junginio pagal p.1.

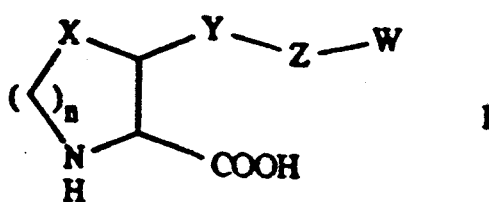
8. Farmacinis sąstatas, pasižymintis cerebraliniu priešišeminiu poveikiu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo sudėtyje yra junginio pagal p.1.

9. Junginio pagal p.1 panaudojimas analgetiniu poveikiu pasižyminčio farmacinio sąstato gamyboje.

10. Junginio pagal p.1 panaudojimas priešišeminiu poveikiu pasižyminčio farmacinio sąstato gamyboje.

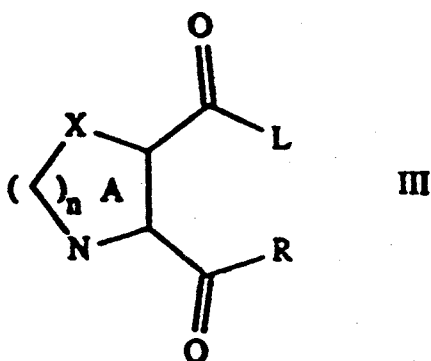
11. Junginio pagal p.1 panaudojimas cerebraliniu prieškonvulsiniu poveikiu pasižyminčių farmacinių sąstatų gamyboje.

12. Formule I,



kurioje X, Y, Z, W ir n turi p.1 nurodytas reikšmes, išreiškiamo junginio, jo hidratų, farmaciškai priimtinių adityvių bazės druskų, izomerinių ar stereoisomerinių formų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vyksta sekančių procesų stadijos:

a) junginys, išreiškiamas formule III,



kurioje X ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes;

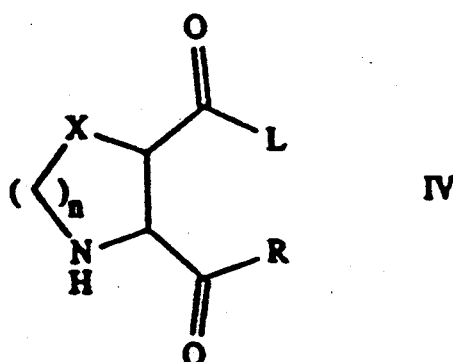
L yra tinkama atskeliamoji grupė;

R yra alkoksi ar dialkilamino grupė, turinti iki 10 anglies atomų ir

A rodo, kad žiedas yra aromatinis arba dalinai nesotus,

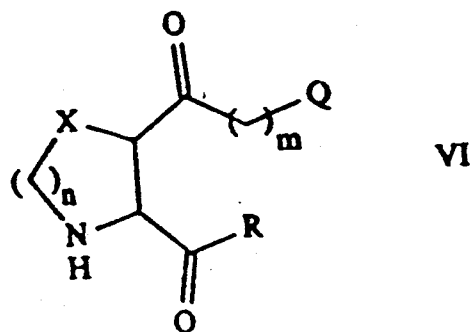
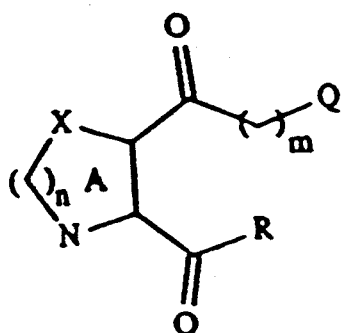
reaguoja su metalintu alkilfosfonio rūgšties dialkilo esteriu, susidaręs junginys įprastiniais būdais paverčiamas sočiu ir pašalinamos apsauginės grupės; arba

b) junginys, išreiškiamas formule,



kurioje X, L, R ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, reaguoja su metalinta alkilfosfonio rūgštimi, o po to apsauginės grupės pašalinamos; arba

c) halogenintas ketonas, išreiškiamas formule V arba VI



kurioje X, R, A ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, o Q yra atskeliamoji



LT

1720A

Batch : AB120102

Date : 02/01/2012

Number of pages : 37

Previous document : LT 1718A

Next document : LT 1724A