

(19)



(10) **LT IP1787 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

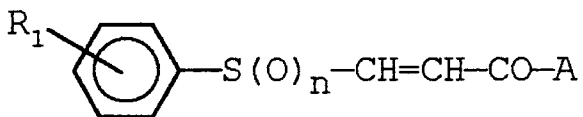
- (21) Paraiškos numeris: **IP1787** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/16**
A61K 31/185
- (22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 21** **A61K 31/21**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25** **A61K 31/425**
A61K 31/426
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: — **A61P 1/00**
C07C 317/00
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: — **C07C 323/00**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: — **C07D 207/00**
C07D 277/00
C07D 295/00
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **35 71/89, 1989 07 14, HU**
4830517, 1990 07 13, SU
- (71) Pareiškėjas:
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., Gyomroi ut 19-21, 1475 Budapest, HU
- (72) Išradėjas:
Tamas FODOR, HU
Janos FISCHER, HU
Laszlo DOBAY, HU
Elemer EZER, HU
Judit MATUZ, HU
Katalin SAGHY, HU
Laszlo SZPORNÝ, HU
Gyorgy HAJOS, HU
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
—

- (54) Pavadinimas:
Nauji akrilo rūgšties amido dariniai, jų gavimo būdas, farmacinės kompozicijos, į kurias įeina šie junginiai ir jų panaudojimas medicinoje
- (57) Referatas:
—

Nauji akrilo amido dariniai, jų paruošimo procesas, juos įjungiančios farmacinės kompozicijos ir jų panaudojimas medicinoje.

Pateikiamas išradimas supažindina su naujais akriloamido dariniais, jų paruošimu, vaistinėmis formomis, į kurias įeina akrilo amido dariniai, ir jų panaudojimu medicinoje, ypač opų profilaktikoje ir gydyme.

Pirmas išradimo aspektas yra tas, kad pateikiami nauji junginiai, kurių bendra formulė yra

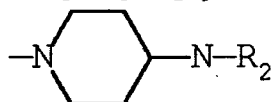


kur,

R₁ - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

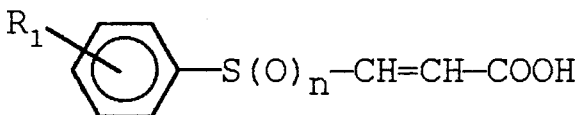
A - simbolizuoja amino rūgščių liekanas, gautas iš natūraliai esančių amino rūgščių ar antipodų, kurios prisijungę prie akrilo acilo liekanų per jų amino grupę; ar simbolizuoja liekanas, gautas iš tiazolidinkarboksilo rūgšties susijungus su akrilo acilo grupe per jos azotą; ar simbolizuoja darinius iš anksčiau paminėtų liekanų, kur bet kokia laisva karboksi grupė yra esterifikuota su C₁₋₄ alkilo grupe ar yra amidinta, arba A simbolizuoja grupę, kurios formulė yra



kur,

R₂ - yra vandenilio atomas ar fenilo, C₁₋₄ alkilo ar C₁₋₄ alkoksikarbonilo grupė arba druska.

Siekiant struktūrizuoti junginius, pavyzdžiu imami junginiai, kurių bendra formulė yra



ir gali būti naudojama kaip pradinė medžiaga išradimo procese.

Junginių, kurių formulė yra (III) ar jų natrio druskų paruošimas, taip kaip jų nefarmacinis panaudojimas yra aprašyta daugybėje dokumentų ir patentų vartojimo instrukcijose.

Šie junginiai, kurių formulė yra (III), kur n yra nulis, ir analogiški junginiai skiriasi tiksliai reikšme R₁ ir pažymėti žemiau kaip feniltiopropioninės rūgšties dariniai.

Šie junginiai, kurių formulė yra (III), kur n yra 1, ir analogiški junginiai skiriasi tiksliai reikšme R₁ ir pažymėti žemiau kaip fenilsulfinilpropioninės rūgšties dariniai.

Šie junginiai, kurių formulė yra (III), kur n yra 2, ir analogiški junginiai skiriasi tiksliai reikšme R₁ ir pažymėti žemiau kaip fenilsulfonilpropioninės rūgšties dariniai.

JAV patento vartojimo instrukcija 2,532,291 aprašo feniltiopropioninės rūgšties darinių paruošimą. Tačiau ten nenurodytas jų naudojimas.

Japonų patento vartojimo instrukcijoje 52-7919 ir 52-7920 aprašomi feniltio-, fenil-, sulfinil- ir fenilsulfonilpropioninės rūgšties da-

riniai ir jų šarminių metalų druskos. Junginiai, paruošti pagal JP 52-7919 yra laikomi paviršiaus aktyviomis medžiagomis.

Japonų patento vartojimo instrukcijoje 151,121 aprašomi feniltiopropioninės rūgšties dariniai ir jų šarminių metalų druskos. Šie junginiai yra paviršiaus aktyvios medžiagos ir antibakterinės medžiagos ir siūlomi naudoti kaip detergentai, baktericidinės ar dezintoksinės medžiagos, netgi kaip pagrindas kremui.

Japonų patento vartojimo instrukcijoje 151,123 aprašomi fenilsulfinil- ir fenilsulfonilpropioninės rūgšties dariniai. Šių junginių šarminių metalų ir žemės šarminių metalų druskos yra taip pat apibrėžiamos, bet neparuošiamos. Yra siūlomas šių junginių, kaip antibakterinių, dezintoksininių ir fungicidinių medžiagų prieš pelėsius, naudojimas ir taip pat jų, kaip antioksidantų, panaudojimas.

Europos patento vartojimo instrukcija 40359 aprašo tikrų fenilsulfinilpropioninės rūgšties darinių, kaip tarpininkų, panaudojimą paruošiant dažus.

Mes atradome, kad junginiai pagal formulę (I) ir jų druskos gali taip pat būti panaudojami kaip medikamentai žmonėms, ypač prieš ir po gydymo pacientų, turinčių ar linkusių turėti opas.

Pastoviai didėjanti gyventojų dalis kenčia nuo virškinamojo trakto opų. Opos sukelia labai stiprius skausmus ir jų aktyvioje stadijoje taip pat gali vykti kraujavimas. Pagal tradicinę mediciną, pirmas priemonė yra sumažinti skausmus, o po to padėti užgydyti pažeistus audinius. Tradiciniai medikamentai (pvz. Pyrenzepine, Cimetidine, Omeprazole ir t.t.) numato pasiekti anksčiau paminėtus efektus sumažinant skrandžio rūgšties lygį ir atitinkamai inhibuojant skrandžio rūgšties sekreciją. Taikant medikamentus ir dietą, opa paprastai užgydoma per 4-6 savaites. Tačiau dažniausiai atsitinka, kad opos pasikartoja ir yra rekomenduojami medikamentai.

Paskutiniai tyrinėjimai užfiksavo taip vadinamų citoapsauginių junginių išaugimą. Šie junginiai padidina skrandžio apsaugojimo galimybes tuo būdu, kad įvedant šiuos junginius, opos pasikartojimo galimybė žymiai sumažėja ar nuo opos pavojaus gali būti apsaugotas jautrus opai subjektas.

Junginiai, pasireiškiantys inhibuojančiu skrandžio rūgščių sekreciją veikimu, papildomai su citoapsauginiu aktyvumu, žinoma, yra ypač dominantys junginiai.

Tarp šiame išradime pateikiamų junginių yra keletas junginių, pasižyminčių tiek citoapsauginiu, tiek ir skrandžio rūgščių sekreciją inhibuojančiu aktyvumu. Mes papildomai atradome, kad išradime pateikiami junginiai pasireiškia abiejų aktyvumų prailgintu veikimu.

Žemiau pateiktos lentelės parodo biologinių tyrinėjimų rezultatus, kur naudojami šie sutrumpinimai:

- A: dietil N-[3-fenilsulfinil-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatas
- B: dietil N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatas
- C: 1-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-4-fenilpiperazinas
- D: metil 2(S)-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoilamino]-4-metiltiobutiratas
- E: dietil N-[3-feniltio-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatas
- F: dietil N-[3-feniltio-2(E)-propinoil]-(S)-aspartatas
- G: 1-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-2(S)-karbamolpirolidinas
- H: etil N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil] glicinatas
- I: etil N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(S)-alanatas
- J: metil N-[3-feniltio-2(Z)-propinoil]-(R)-tiazolidin-4-karboksilatas
- K: magnio N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatasx4H₂O

Išradimo junginiai buvo tiriami, nustatant jų biologinį aktyvumą, naudojant šiuos metodus.

1) Skrandžio pažeidimų, kuriuos sukelia rūgštiniai alkoholiai, tyrimas.

[A. Robert, Gastroenterology, 77, 761-767 (1979)]

Šiame eksperimente buvo panaudotos žiurkių patelės, apie 120-150 g svorio, badavusios 24 val. Tiriamieji junginiai, suspenduoti su Tween'u 80, per intragastrinį vamzdelį gyvūnams įvesti oraliniu būdu. Po tam tikro laiko (poveikio laikas), rūgštiniai alkoholiai, dozė ar 0.5 ml/100 g kūno svorio įvesti per intragastrinį vamzdelį. Po 1 val. gyvūnai buvo paskersti, jų skrandis išimtas ir išpjautas didžiausiu perimetru. Raudonai-rudų rėžių ilgis (hemoraginiai pažeidimai) buvo išmatuotas ir apskaičiuotas bendras vidutinis ilgis skrandžiui. Tiriamųjų junginių biologinis aktyvumas buvo palygintas su kontroline grupe. Rezultatai parodyti žemiau 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė

Junginys	ED ₅₀ p.o. (poveikio laikas: 30 min)
A	2.1 mg/kg
B	3.5 mg/kg
D	3.5 mg/kg
G	4.5 mg/kg
H	1.6 mg/ml
I	2.2 mg/kg
Kontrolinis junginys: Sucralfat	150 mg/kg

2 lentelė

Junginys	10 mg/kg dozės inhibicija % (poveikio laikas: 30 min)
E	20
F	20
J	20

2) Skrandžio sulčių sekrecijos inhibavimo, naudojant priedarčio ligatūrą, tyrimas

[Shay et al., Gastroenterology, 5, 43-61 (1945)]

Prieš užrišant prievartį, tiriamieji junginiai buvo suspenduoti Tween'u ir įvesti oraliniu būdu 0.5ml/100 mg kūno svorio Wistar žiurkių patelėms, badavusioms 20 val. Praėjus 4 val. po operacijos, gyvūnai buvo paskersti ir rūgščių kiekis skrandyje išmatuotas titruojant 0.01 N natrio šarmo tirpalu, naudojant indikatorių fenol-ftaleiną. Skrandžio pH dydis buvo išmatuotas, naudojant pH-metrą (Radelkis, Tipas OP-211/1). Rezultatai demonstruojami 3 lentelėje.

3 lentelė

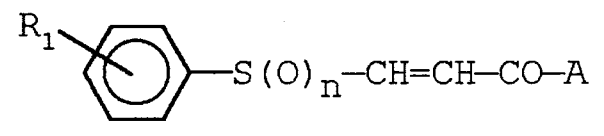
Junginys	Inhibicija % rūgšties kiekiu 25 mg/kg dozėje, p.o. (poveikio laikas: 30 min)
A	30
C	20

E	20
F	20
G	30
H	30
I	20
K	30

Pagal šį išradimą, junginių terapeutinė reikšmė dar padidėja dėl to fakto, kad jie pasižymi baktericidiniu veikimu prieš *Campylobacter pylori*, kuri savo buvimu yra rizikos faktorius opų atsiradimui, ir taip pat, gydant virškinamojo trakto opą, šios bakterijos buvimas turi neigiamą įtaką. [Internist, 29, 745-754, (1988)].

Išradimo pateikiamų junginių toksikologiniai duomenys yra taip pat sėkmingi. Nebuvo užfiksuota žuvimo atvejo, įvedus junginius oraliniu būdu vienetinėmis dozėmis 1000 mg/kg kūno svorio.

Šio išradimo kitu aspektu, junginiai, kurių bendra formulė yra

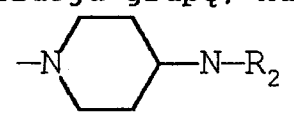


kur,

R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

A - simbolizuoja amino rūgščių liekanas, gautas iš natūraliu būdu susidariusių amino rūgščių ar antipodų, kurios prisijungę prie akrilo acilo liekanų per jų amino grupę; ar simbolizuoja liekanas, gautas iš tiazolidinkarboksilo rūgšties susijungus su akrilo acilo grupe per jos azotą; ar simbolizuoja darinius iš anksčiau paminėtų liekanų, kur bet kokia laisva karboksi grupė yra esterifikuota su C₁₋₄ alkilo grupe ar yra amidinta, arba A simbolizuoja grupę, kurios formulė yra

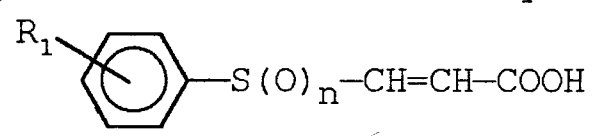


kur,

R₂ - yra vandenilio atomas ar fenilo, C₁₋₄ alkilo ar C₁₋₄ alkoksikarbonilo grupė

ir jų druskos gali būti paruoštos bet koku atitinkamu procesu, pavyzdžiui

reaguojant su junginiu, kurio bendra formulė yra



ar karboksiliniu aktyvuotais dariniais, kurių formulė yra

H-A

kur,

R₁, n ir A yra, kaip apibrėžta anksčiau ir, jeigu norima,

a) paverčiant bet kokią esterio grupę, esančią tokiu būdu gautame junginyje, į laisvą karboksi grupę rūgštinės hidrolizės būdu ir/arba

b) paverčiant tokiu būdu gautą junginį, turintį laisvą karboksi grupę į druskinę formą ir/arba

c) oksiduojant tokiu būdu gautą junginį, kurio formulė yra (I), kur n yra nulis ar 1 ir R₁ ir A yra kaip apibrėžta anksčiau.

Junginiai, kurių bendra formulė yra (I) gali būti (E) ar (Z) konfigūracijos. Be to, jie gali būti išskirti bevandenėje formoje ar gali būti sukristalinti kaip mono- ar oligohidratai.

Junginių, kurių formulė yra (III), amidinimo reakcijos pageidautina, kad vyktų per jų acilo chloridus, kurie gali būti gaunami, pageidautina, bandymuose su tionilo chloridu. Tarpininkai acilo chloridai iš esmės nėra išskirti ir išgryninti, tačiau yra naudojami kaip žali produktai amidinimo reakcijose. Amidinimo reakcijos yra vykdomos atitinkamai inertiniame organiniame tirpiklyje, pageidautina dioksane prie temperatūrų nuo 0 iki 40°C, pageidautina pradedant žemesne temperatūra ir palaipsniui keliant reakcijos temperatūrą.

Kitu atveju, junginio, kurio formulė yra (III), amidinimo reakcija gali būti vykdoma aktyvuojant dicikloheksilkarbodiimidu. Šiuo atveju, reakcija įvykdoma inertiniame organiniame tirpiklyje, pageidautina sausame dichlormetane ir temperatūra yra laikoma nuo 0°C iki 30°C ribose, pageidautina, kad būtų pradėta žemesnėje temperatūroje po to laipsniškai šildant reakcijos mišinį.

Amidinimas gali būti įvykdomas naudojant kitas aktyvuotas formas, tokias kaip C₁₋₄ alkilo esterius ar peptidų chemijoje žinomus aktyvacijos metodus [žr. pvz. M. Bodanszky: Principles of Peptide Synthesis, p. 9 ff (1984) Springer Verlag]. Tretinio butilo esterių acidolizė gali būti vykdoma bandymuose su trifluoro acto rūgštimi ar su 6 N druskos rūgštimi dioksane kambario temperatūroje.

Junginiai, kurių formulė yra (I), turintys laisvą karboksi-grupę(es) gali būti paversti į druskinę formą gerai žinomu būdu, naudojamu bandymuose su farmakologiškai priimtinomis organinėmis ar neorganinėmis bazėmis.

Junginiai, kurių formulė yra (I) ir kur n yra nulis, gali būti oksiduojami, pageidautina ledinėje acto rūgštyje veikiant 30% vandenilio peroksido tirpalu, siekiant gauti sulfoksidą (n=1), esant kambario temperatūrai, tuo tarpu prie aukštesnės temperatūros (pvz. apie 80°C) linke sudaryti sulfoną (n=2).

Pradinės medžiagos, kurių formulė yra (III), yra gerai žinomos ir gali būti paruošiamos keletu metodų, aprašytų pvz. H. Hogeveen [Recueil, 83, 813 (1964)].

Amino reagentai, kurie dalyvauja amidinimo reakcijose, pvz. natūraliai esančios amino rūgštys ir jų antipodai ar racematai, esteriai ir amidai yra parduodami produktai. Natūralios amino rūgštys pvz. (S)-alaninas, (S)-aspartato rūgštis, (S)-metioninas, (S)-prolinas, glicinas ir t.t. gali būti naudojami šiems tikslams.

Piperazino dariniai, atitinkantys grupę, kurios formulė yra (II), taip pat yra parduodami.

Šio išradimo trečias aspektas yra farmakologinės kompozicijos, kurių sudėtyje kaip veiklioji medžiaga yra mažiausiai vienas junginys, kurio formulė yra (I) ir/arba farmakologiškai priimtina druska, su mažiausiai vienu farmaciniu nešėju ar užpildu, skirtu parenteraliniam ar enteraliniam įvedimui. Šios farmakologinės kompozicijos gali būti naudojamos opų profilaktikoje ar gydyme. Nešėjas ar užpildas turi būti netoksiškas ir farmaciniu atžvilgiu priimtinas recipientui ir gali būti kieto ar skysto pavidalo. Atitinkami nešėjai yra pvz.: vanduo, želatina, laktozė, krakmolai, pektinas, magnio stearatas, stearino rūgštis, talkas, daržovių aliejus, kaip žemės riešutų aliejus, alvuogių aliejus ir t.t. Veiklioji medžiaga gali būti įprastos vaistinės formos pvz.: kieto pavidalo-tabletės, pastilės, kapsulės, želatininės kapsulės, piliulės ir t.t.

Šio išradimo farmakologinės kompozicijos paprastai gali jungti vieną ar daugiau tradicinių užpildų, pvz.: konservantus, stabilizuojančias medžiagas, higroskopines medžiagas, emulgatorius ir t.t. ir todėl veikliosios medžiagos nepasižymi sinergetiniu aktyvumu gautoje kombinacijoje.

Tokios vaistinės formos gali būti paruoštos bet koku priimtinu būdu, pvz.: kieto pavidalo vaistinė forma-prasijojant, paruošiamuoju maišymu, granuliuojant ir suspaudžiant ingredientus. Taip gautos vaistinės formos apdorojamos tradiciniu būdu, naudojamu farmacijoje, pvz. sterilizacija. Šiose vaistinėse formose veikliosios medžiagos kiekis gali svyruoti plataus diapazono ribose, pvz.-maždaug nuo 0.01 iki 95% pagal svorį.

Pagal šį išradimą pageidautina, kad tablečių pavidalo vaistinė forma kaip priedą prie veikliosios medžiagos turėtų suspaudimą gerinančią medžiagą, pvz.-mikrokristalinę celiuliozę, dezintegratorius - pvz. krakmolo glikolato natrio druską, kaip poliravimo medžiagą užtikrinant tablečių blizgantį paviršių - kalcio dihidrofosfatą ir tepalą - pvz. magnio stearatą.

Pagal šį išradimą pageidautina, kad kapsulių pavidalo vaistinė forma gali turėti anksčiau paminėtus inertinį užpildą, taip pat tepalą.

Sterilūs vandeniniai tirpalai paruošti atitinkamai parenteraliniam įvedimui gali turėti papildomai prie veikliosios medžiagos(ų) pageidautina nuo 10 iki 50% tūris/tūriui glikolio, pvz. propileno glikolio ir natrio chlorido, kuris apsaugo nuo hemolizės.

Šio išradimo ketvirtas aspektas yra žinduolių, tame tarpe ir žmonių, gydymo ir apsaugojimo nuo opų metodas, naudojant junginį, kurio formulė yra (I) ar farmakologiškai priimtinas druskas, ar farmacines kompozicijas, įjungnčias šį junginį tokiu kiekiu, kuris būtų efektyvus siekiant gydomojo ar profilaktinio efekto.

Išradimo penktas aspektas yra tas, kad pateikiamas naudojimui junginys, kurio bendra formulė yra (I) ar farmakologiškai priimtina druska, naudojama farmacinių kompozicijų, skirtų žinduolių, tame tarpe ir žmonių, opų profilaktikai ir gydymui, paruošime.

Veikliosios medžiagos dozavimo režimas gali varijuoti plataus diapazono ribose, priklausomai nuo įvairių faktorių, tokių kaip veikliosios medžiagos prigimtis, rūšis, gydomojo subjekto amžius ir kūno svoris, ligos sunkumas ir simptomai ir t.t., dar daugiau - tikslinė dozė kiekvienu atveju turi būti skiriama gydytojo individualiai. Bendrai, dozės gali varijuoti maždaug nuo 10 iki 200 mg veikliosios medžiagos per dieną suaugusiam žmogui enteralinio įvedimo atveju.

Norint geriau suprasti išradimą, pateikti sekantys vaistinių formų pavyzdžiai ir darbiniai pavyzdžiai, jais neapsiribojant ir norint pailiustruoti farmakologinių kompozicijų ir junginių, kurių bendra formulė yra (I), paruošimą.

1 pavyzdys

Dietilo N-[3-fenilsulfinil-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatas

Dietilo N-[3-feniltio-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatas (3.51 g, 10 mmol) buvo ištirpintas ledinėje acto rūgštyje (30ml) ir buvo pridėtas 30% vandenilio peroksidas (1.4ml), mišinys maišomas kambario temperatūroje 36 val., po to skiedžiamas vandeniu (100 ml) ir du kartus ekstrahuojamas dichlormetanu (po 50 ml). Organinė fazė išdžiovinama bevandeniu natrio sulfatu, tirpalai išgarinami, gautos nuosėdos suspenduojamos anglies tetrachloride ir filtruojamos, norint gauti žalią

produktą, kuris perkristalinamas toluolu, ir produkto išeiga gaunama (2.3 g, 63%).

Lydimosi taškas: 121-123°C,

$[\alpha]_D^{25}$: +15.1° (c=1, etanolis)

2 pavyzdys

Dietilo N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatas

3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (8.48 g, 40 mmol) ir tionilo chlorido (60 ml) mišinys buvo virinamas 1.5 val. ir po to tionilo chlorido perteklius buvo pašalintas distiliuojant. Nuosėdose likęs acilo chloridas ištirpinamas sausame dioksane (50 ml) ir lašinamas į dietilo (R)-aspartato hidroklorido (9.02 g, 40 mmol) ir trietilamino (11.08 g, 80 mmol) sausame dioksane (60 ml) suspensiją prie 5°C. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val., iškritęs trietilamino hidrokloridas nufiltruojamas ir praplaunamas sausu dioksanu. Dioksanas buvo išgarintas sumažinto slėgio sąlygomis, nuosėdos ištirpintos dichlormetane (100 ml) ir sėkmingai ekstrahuotos 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniui, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniui. Organinis sluoksnis išdžiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Išgarinus tirpiklį, kietos nuosėdos suspenduojamos n-heksane ir filtruojamos siekiant gauti norimą produktą (12.86 g, 83%).

Lydimosi taškas: 112-115°C.

$[\alpha]_D^{25}$: +17.3° (c=1, etanolis)

3 pavyzdys

1-[3-Fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-4-fenil-piperazinas

3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (3.18 g, 15 mmol) ir tionilo chlorido (50 ml) mišinys buvo virinamas 1.5 val., po to tionilo chlorido perteklius buvo pašalintas jį išgarinant. Acilo chlorido nuosėdos ištirpinamos sausame dioksane (50 ml) ir supilamos į N-fenilpiperizino sausame dioksane (25 ml) tirpalą prie +5°C. Reakcijos mišinys maišomas 15 val., iškritę druskos nufiltruojamos ir dioksanas išgarinamas. Nuosėdos ištirpintos dichlormetane (60 ml) ir sėkmingai ekstrahuotos 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniui, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniui. Organinis sluoksnis išdžiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Išgarinus dichlormetaną, kietos nuosėdos suspenduojamos dietilo eteryje ir filtruojamos siekiant gauti norimą produktą (2.69 g, 51%).

Lydimosi taškas: 181-184°C.

4 pavyzdys

Metilo 2(S)-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoilamino]-4-metiltiobutiratas

3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (6.36 g, 30 mmol) ir tionilo chlorido (50 ml) mišinys buvo virinamas 1.5 val., po to tionilo chlorido perteklius buvo išgarintas. Nuosėdos ištirpinamos sausame dioksane (50 ml) ir supilamos į (S)-metionino metilo esterio hidroklorido (5.98 g, 30 mmol) ir trietilamino (8.31 g, 60 mmol) sausame dioksane (50 ml) suspensiją prie +5°C, po to reakcijos mišinys maišomas 15 val. kambario temperatūroje ir iškritę druskos nufiltruojamos. Išgarinus dioksaną, nuosėdos ištirpintos dichlormetane (60 ml) ir sėkmingai ekstrahuotos 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniui, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniui. Organinis sluoksnis išdžiovinamas

bevandeniū natrio sulfatu. Išgarinus tirpiklį, kietos nuosėdos perkristalinamos benzolu siekiant gauti norimą produktą (6.58 g, 62%).

Lydimosi taškas: 131-132°C,
 $[\alpha]_D^{25}$: -33.4° (c=1, metanolis)

5 pavyzdys

Dietilo N-[3-feniltio-2(E)-propinoil]- (R)4-aspartatas

3-feniltio-2(E)-propioninės rūgšties (12.2 g, 67.7 mmol) ir tionilo chlorido (50 ml) mišinys buvo virinamas 2 val., po to tionilo chlorido perteklius buvo išgarintas. Nuosėdos ištirpinamos sausame dioksane (50 ml) ir supilamos į dietil (R)-aspartato hidrochlorido (15.27 g, 67.7 mmol) ir trietilamino (18.8 g, 135.4 mmol) sausame dioksane (100 ml) suspensiją prie +5°C, po to reakcijos mišinys maišomas 20 val. kambario temperatūroje, iškritę druskos nufiltruojamos ir dioksanas išgarinamas. Nuosėdos buvo ištirpintos dichlormetane (100 ml) ir sėkmingai ekstrahuotos 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniū, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniū. Organinis sluoksnis buvo išdžiovintas bevandeniū natrio sulfatu ir tirpiklis išgarintas, gaunant kietas nuosėdas, kurios buvo perkristalintos cikloheksanu, gaunant norimo produkto išeigą (18.84 g, 79%).

Lydimosi taškas: 99-101°C,
 $[\alpha]_D^{25}$: +17.3° (c=1, etanolis)

6 pavyzdys

Dietilo N-[3-feniltio-2(E)-propinoil]- (S)-aspartatas

Gaunamas pagal 5 pavyzdžio metodą, tačiau naudojant dietil (S)-aspartato hidrochloridą, norimas produktas gautas (71%).

Lydimosi taškas: 100-102°C,
 $[\alpha]_D^{25}$: -17.1° (c=1, etanolis)

7 pavyzdys

1-[3-Feniltio-2(E)-propinoil]-2(S)-karbamil-pirolidinas

3-Feniltio-2(E)-propioninė rūgštis (4.5 g, 25 mmol) buvo ištirpintas sausame dichlormetane (30 ml) ir prie 0°C temp. buvo pridėtas dicikloheksilkarbodiimido (5.12 g, 25 mmol) sausame dichlormetane (20ml) tirpalas. Mišinys maišomas prie 0°C temp. 1 val. ir po 2 val. prie 0°C temp. į reakcijos mišinį supiltas (S)-prolino amidas (2.85 g, 25 mmol) ir dar 10 val. viskas maišoma kambario temperatūroje. Iškritę dicikloheksilurea nuosėdos nufiltruojamos ir sėkmingai ekstrahuotos 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniū, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniū. Organinis sluoksnis buvo išdžiovintas bevandeniū magnio sulfatu, po to tirpiklis buvo išgarintas ir nuosėdos sutrintos petrolio eteriūje (virimo taškas 70°C), gaunant norimą produktą (2.66 g, 39%).

Lydimosi taškas: 50-54°C,
 $[\alpha]_D^{25}$: -31.9° (c=1, etanolis)

8 pavyzdys

1-[3-Fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-2(S)-karbamil-pirolidinas

1-[3-Feniltio-2(E)-propinoil]-2(S)-karbamil-pirolidinas paruošiamas pagal 7 pavyzdį (2.76 g, 10 mmol), ištirpinamas ledinėje acto rūgštyje (20 mmol), 30% vandenilio peroksido (2.5 ml) tirpalas supilamas į reakcijos mišinį ir maišoma 2 val. prie 80°C. Po tirpiklio, nuosėdos

buvo perkristalinamos etilo acetatu, gaunant norimą produktą (2.1 g, 68%).

Lydimosi taškas: 157-158°C,
[α]_D²⁵: -49.6° (c=1, metanolis)

9 pavyzdys

Etilo N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-glicinatas

3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (6.36 g, 30 mmol) ir tionilo chlorido (50 ml) mišinys buvo virinamas 2 val., po to tionilo chlorido perteklius buvo išgarintas. Nuosėdos ištirpinamos sausame dioksane (50 ml) ir supilamos į etilo glicinato hidroklorido (4.2 g, 30 mmol) ir trietilamino (8.31 g, 60 mmol) sausame dioksane (50 ml) suspensiją. Po 20 val. maišymo, iškritę druskos nufiltruojamos ir dioksanas išgarinamas. Nuosėdos buvo ištirpintos dichlormetane (50 ml) ir sėkmingai ekstrahuotos 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniu, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniu. Organinis sluoksnis buvo išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir tirpiklis išgarintas. Nuosėdos buvo perkristalinamos benzolu ir gauto produkto išeiga (4.1 g, 45%).

Lydimosi taškas: 156-157°C.

10 pavyzdys

Etilo N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(S)-alanatas

3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (4.24 g, 20 mmol) ir tionilo chlorido (30 ml) mišinys buvo virinamas 2 val., po to tionilo chlorido perteklius buvo išgarintas. Nuosėdos ištirpinamos sausame dioksane (30 ml) ir supilamos į etilo (S)-alanato hidroklorido (3.1 g, 20 mmol) ir trietilamino (5.6 g, 40 mmol) sausame dioksane (40 ml) suspensiją prie +5°C. Po 20 val. maišymo, iškritę druskos nufiltruojamos ir dioksanas išgarinamas. Nuosėdos buvo ištirpintos dichlormetane (50 ml) ir sėkmingai ekstrahuotos 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniu, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniu. Organinis sluoksnis buvo išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir tirpiklis išgarintas. Nuosėdas buvo perkristalinamos etilo acetatu ir gauto produkto išeiga (2.8 g, 45%).

Lydimosi taškas: 174-177°C,
[α]_D²⁵: -9.2° (c=1, dichlormetanas)

11 pavyzdys

1-Etoksikarbonil-4-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(S)-piperazinas

Acilo chlorido tirpalas, paruoštas iš 3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (3.18 g, 15 mmol) ir tionilo chlorido sausame dioksane (50 ml) buvo supiltas į 1-etoksikarbonilpiperazino tirpalą (5.2 g, 33 mmol) sausame dioksane (30 ml) tirpalą prie +5°C. Po 20 val. maišymo, iškritę druskos nufiltruojamos ir dioksanas išgarinamas. Nuosėdos buvo ištirpintos dichlormetane (50 ml) ir sėkmingai ekstrahuotos 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniu, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniu. Organinis sluoksnis buvo išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu, tirpiklis išgarintas ir gautos nuosėdos, kurios buvo perkristalinamos anglies tetrachloridu ir gauto produkto išeiga (3.0 g, 57%).

Lydimosi taškas: 116-117°C.

12 pavyzdys

Metilo N-[3-feniltio-2(Z)-propinoil]-(R)-tiazolidin-4-karboksilatas

3-Feniltio-2(Z)-propioninė rūgštis (5.4 g, 30 mmol) buvo ištirpinta sausame dichlormetane (20 ml) ir prie 0°C supiltas dicikloheksilkarba-diimidis (6.18 g, 30 mmol). Po 1 val. maišymo metilo (R)-tiazolidin-4-karboksilato hidrochlorido (5.66 g, 30 mmol) sausame dichlormetane (20 ml) tirpalas ir N-metilmorfolino sausame dichlormetane (20 ml) tirpalas buvo supilti į reakcijos tirpalą. Po 20 val. maišymo, iškritę druskos nufiltruojamos ir filtratas sėkmingai ekstrahuotas 8% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniui, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniui. Organinis sluoksnis buvo išdžiovintas bevandeniu magnio sulfatu. Po to, kai tirpiklis buvo išgarintas, gautos nuosėdos buvo perkristalinamos acetonitrilu ir gauto produkto išeiga (3.33 g, 36%).

Lydimosi taškas: 126-128°C.

$[\alpha]_D^{25}$: -191.4° (c=1, metanolis)

13 pavyzdys

Tretinio butilo N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatas

3-Fenilsulfonil-2(E)-propioninė rūgštis (6.36 g, 30 mmol) ir tionilo chloridas (50 ml) buvo virinami 1 val., po to tionilo chlorido perteklius išgarintas. Kietas acilo chloridas ištirpintas sausame dioksane (50ml) ir sulašintas į tretinio butilo (R)-aspartato hidrochlorido (8.45 g, 30 mmol) ir trietilamino (8.3 ml) sausame dioksane (100 ml) tirpalą prie 0°C. Reakcijos mišinys buvo maišomas 10 val. ir iškritę druskos nufiltruotos ir praplautos dioksanu. Dioksanas išgarintas, nuosėdos ištirpintos dichlormetane ir sėkmingai ekstrahuotas 5% natrio bikarbonato tirpalu, vandeniui, 1 N druskos rūgštimi ir vėl vandeniui. Organinis sluoksnis buvo išdžiovintas bevandeniu magnio sulfatu. Po to, kai tirpiklis buvo išgarintas, gautos nuosėdos suspenduotos dietilo eteryje, nufiltruotos, praplautos dietilo eteriu ir gauto produkto išeiga (10.1 g, 77%).

Lydimosi taškas: 168-169°C.

$[\alpha]_D^{25}$: +13.3° (c=1, metanolis)

14 pavyzdys

N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(R)-aspartato rūgštis

Tretinio butilo esterio mišinys, paruoštas pagal 13 pavyzdį (4.4 g, 10 mmol) ir 6N druskos rūgštis dioksane (20 ml) buvo maišomi 4 val. ir išgarinta iki sauso būvio. Pridėjus benzolo, iškritę nuosėdos nufiltruotos, išdžiovintos ir gauto produkto išeiga (3.25 g, 99%).

Lydimosi taškas: 183-184°C.

$[\alpha]_D^{25}$: +7.3° (c=1, metanolis)

15 pavyzdys

Magnio N-[3-fenilsulfonil-2(E)-propinoil]-(R)-aspartatasx4H₂O

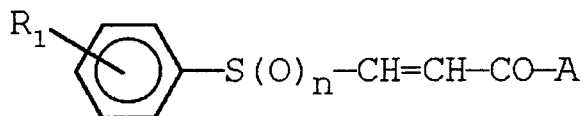
Trietilaminas (2.22 ml, 16 mmol) buvo sulašintas į produkto, paruošto pagal 14 pavyzdį (2.61 g, 8 mmol) suspensiją vandenyje (15 ml) ir MgCl₂x6H₂O (1.63 g) vandenyje tirpalas (5 ml) supiltas į anksčiau paminėtą tirpalą, po to viskas maišoma 30 min. Išgarinus vandenį, nuosėdos suspenduotos etanolyje, nufiltruotos ir praplautos etanoliu. Gauto produkto išeiga (2.31 g, 83%).

$[\alpha]_D^{25}$: -3.9° (c=1, vanduo)

Molekulinė formulė: C₁₃H₁₁MgNO₇Sx4H₂O pagal paprasčiausios analizės duomenis (M.m. 421.64).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio bendra formulė yra

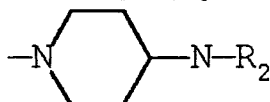


kur,

R₁ - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

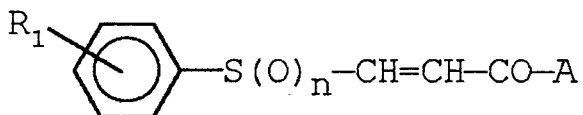
A - simbolizuoja amino rūgščių liekanas, gautas iš natūraliai esančių amino rūgščių ar antipodų, kurios prisijungę prie akrilo acilo liekanų per jų amino grupę; ar simbolizuoja liekanas, gautas iš tiazolidinkarboksilo rūgšties susijungus su akrilo acilo grupe per jos azotą; ar simbolizuoja darinius iš anksčiau paminėtų liekanų, kur bet kokia laisva karboksi grupė yra esterifikuota su C₁₋₄ alkilo grupe ar yra amidinta, arba A simbolizuoja grupę, kurios formulė yra



kur,

R₂ - yra vandenilio atomas ar fenilo, C₁₋₄ alkilo ar C₁₋₄ alkoksikarbonilo grupė arba druska.

2. Paruošimo procesas junginio, kurio bendra formulė yra

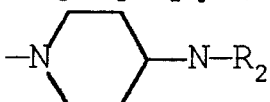


kur,

R₁ - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

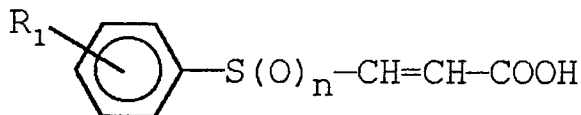
A - simbolizuoja amino rūgščių liekanas, gautas iš natūraliai esančių amino rūgščių ar antipodų, kurios prisijungę prie akrilo acilo liekanų per jų amino grupę; ar simbolizuoja liekanas, gautas iš tiazolidinkarboksilo rūgšties susijungus su akrilo acilo grupe per jos azotą; ar simbolizuoja darinius iš anksčiau paminėtų liekanų, kur bet kokia laisva karboksi grupė yra esterifikuota su C₁₋₄ alkilo grupe ar yra amidinta, arba A simbolizuoja grupę, kurios formulė yra



kur,

R₂ - yra vandenilio atomas ar fenilo, C₁₋₄ alkilo ar C₁₋₄ alkoksikarbonilo grupė

arba druska ir kuris įjungia reakciją junginio, kurio formulė yra



ar karboksilinto-aktyvuoto darinio su junginiu, kurio formulė yra

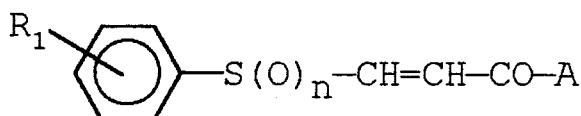


kur,

R₁, n ir A yra, kaip apibrėžta anksčiau ir, jeigu norima,

- a) paverčiant bet kokią esterio grupę, esančią tokiu būdu gautame junginyje, į laisvą karboksi grupę rūgštinės hidrolizės būdu ir/arba
- b) paverčiant tokiu būdu gautą junginį, turintį laisvą karboksi grupę į druskinę formą ir/arba
- c) oksiduojant tokiu būdu gautą junginį, kurio formulė yra (I), kur n yra nulis ar 1 ir R₁ ir A yra kaip apibrėžta anksčiau.

3. Farmacinė kompozicija įjungianti, kaip veikliąją medžiagą, mažiausiai vieną junginį, kurio formulė yra

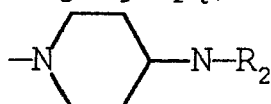


kur,

R₁ - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

A - simbolizuoja amino rūgščių liekanas, gautas iš natūraliai esančių amino rūgščių ar antipodų, kurios prisijungę prie akrilo acilo liekanų per jų amino grupę; ar simbolizuoja liekanas, gautas iš tiazolidinkarboksilo rūgšties susijungus su akrilo acilo grupe per jos azotą; ar simbolizuoja darinius iš anksčiau paminėtų liekanų, kur bet kokia laisva karboksi grupė yra esterifikuota su C₁₋₄ alkilo grupe ar yra amidinta, arba A simbolizuoja grupę, kurios formulė yra



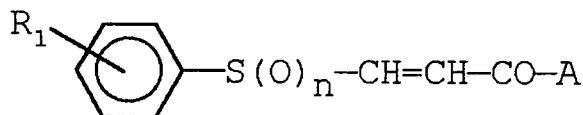
kur,

R₂ - yra vandenilio atomas ar fenilo, C₁₋₄ alkilo ar C₁₋₄ alkoksikarbonilo grupė,

ar farmakologiškai priimtina druska ir mažiausiai vienas farmacinis nešėjas ir/arba kitas užpildas.

4. Pagal Apibr. 3 punktą, farmacinė kompozicija įjungianti papildomai vieną ar daugiau žinomą veikliąją medžiagą, gautoje kombinacijoje nepasižyminčią sinergetiniu aktyvumu.

5. Paruošimo procesas farmacinės kompozicijos, kuri įjungia pirminį išmaišymą junginio, kurio formulė yra



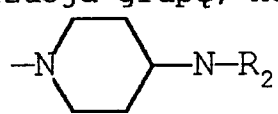
kur,

R₁ - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

A - simbolizuoja amino rūgščių liekanas, gautas iš natūraliai esančių amino rūgščių ar antipodų, kurios prisijungę prie akrilo acilo liekanų per jų amino grupę; ar simbolizuoja liekanas, gautas iš tiazolo-

lidinkarboksilo rūgšties susijungus su akrilo acilo grupe per jos azotą; ar simbolizuoja darinius iš anksčiau paminėtų liekanų, kur bet kokia laisva karboksi grupė yra esterifikuota su C₁₋₄ alkilo grupe ar yra amidinta, arba A simbolizuoja grupę, kurios formulė yra

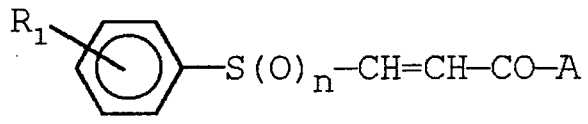


kur,

R₂ - yra vandenilio atomas ar fenilo, C₁₋₄ alkilo ar C₁₋₄ alkoksikarbonilo grupė,

ar farmakologiškai priimtina druska su mažiausiai vienu farmaciniu nešėju ir/arba kitu užpildu ir ypač viena ar daugiau žinoma veikliąja medžiaga nepasižyminčia sinergetiniu aktyvumu gautoje kombinacijoje ir visą mišinį paverčianti vaistine forma.

6. Metodas, skirtas žinduolių, tame tarpe ir žmonių, virškinamojo trakto opų gydymui ir profilaktikai, ir kuris įjungia junginio, kurio formulė yra

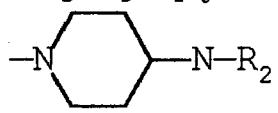


kur,

R₁ - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

A - simbolizuoja amino rūgščių liekanas, gautas iš natūraliai esančių amino rūgščių ar antipodų, kurios prisijungę prie akrilo acilo liekanų per jų amino grupę; ar simbolizuoja liekanas, gautas iš tiazolidinkarboksilo rūgšties susijungus su akrilo acilo grupe per jos azotą; ar simbolizuoja darinius iš anksčiau paminėtų liekanų, kur bet kokia laisva karboksi grupė yra esterifikuota su C₁₋₄ alkilo grupe ar yra amidinta, arba A simbolizuoja grupę, kurios formulė yra

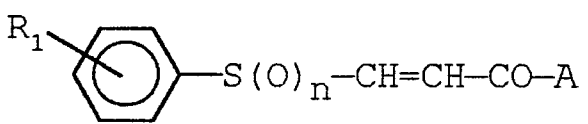


kur,

R₂ - yra vandenilio atomas ar fenilo, C₁₋₄ alkilo ar C₁₋₄ alkoksikarbonilo grupė,

ar farmakologiškai priimtina druska, ar farmacinė kompozicija, turinčios tokį kiekį junginio, kuris galėtų efektyviai užtikrinti norimą gydymo ar profilaktinį efektą.

7. Junginio, kurio formulė yra



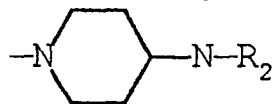
kur,

R₁ - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

A - simbolizuoja amino rūgščių liekanas, gautas iš natūraliai esančių amino rūgščių ar antipodų, kurios prisijungę prie akrilo acilo liekanų per jų amino grupę; ar simbolizuoja liekanas, gautas iš

tiazolidinkarboksilo rūgštis susijungus su akrilo acilo grupe per jos azotą; ar simbolizuoja darinius iš anksčiau paminėtų liekanų, kur bet kokia laisva karboksi grupė yra esterifikuota su C₁₋₄ alkilo grupe ar yra amidinta, arba A simbolizuoja grupę, kurios formulė yra



kur,

R₂ - yra vandenilio atomas ar fenilo, C₁₋₄ alkilo ar C₁₋₄ alkoksikarbonilo grupė,

ar farmakologiškai priimtinos druskos panaudojimas farmacinės kompozicijos paruošime, skirtos žinduolių, tame tarpe ir žmonių, virškinamojo trakto opų profilaktikai ir gydymui.