

(19)



(10) **LT 3081 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3081**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 233/64**

(21) Paraiškos numeris: **IP576**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 05 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 06 15**

(45) Patento paskelbimo data: **1994 11 25**

(31,32,33) Prioritetas: **922518, 1992 05 29, FI**
922519, 1992 05 29, FI

(72) Išradėjai:

Tomi Jaervinen, FI
Pekka Peura, FI
Pekka Suhonen, FI
Arto Urtti, FI
Hannu Hanhijärvi, FI
Esko Pohjala, FI

(73) Patento savininkas:

LEIRAS Oy, Pansiontie 45-47, SF-20210 Turku, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

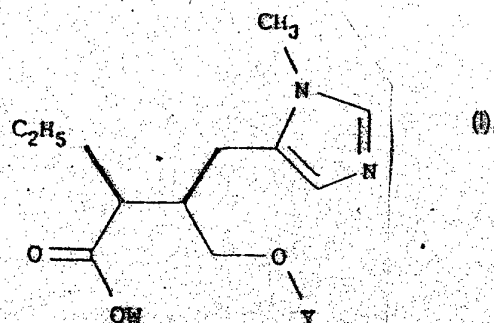
Liudmila Gerasimovič, 9, J.Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji plokarpino dariniai ir jų gavimo būdas

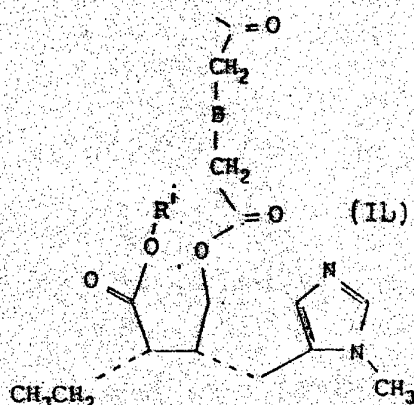
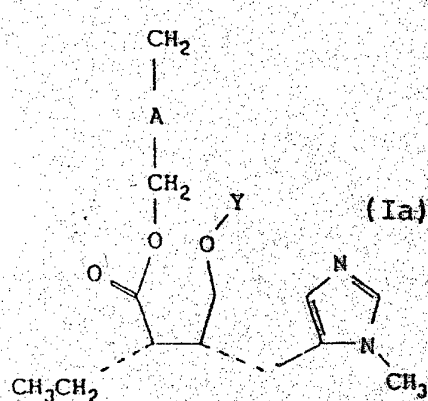
(57) Referatas:

Išradimo tikslas yra farmaciniu požiūriu naudingi bisplokarpino rūgšties esterų dariniai, turintys tokią bendrą formulę



kurioje

A) Y yra $-C(=O)-R$, kai R yra C_1-C_4 -alkilas, C_3-C_6 -cikloalkilas arba fenilas, ir W yra radikalas, turintis formulę (Ia), pateiktą žemiau, arba Y yra radikalas, turintis formulę (Ib), pateiktą žemiau,



tuomet W yra R', kuris turi reikšmes C_1-C_4 -alkilas arba C_3-C_6 -cikloalkilas, kai Y turi aukščiau pateiktas reikšmes, o A yra tiesiog jungtis arba metilenas, kuris gali būti pakeistas hidroksiradikalu, grupe Y-O, kai Y turi aukščiau minėtas reikšmes, arba viena ar dviem metilo grupėmis, ir B yra tiesiog jungtis, metilenas arba etilenas ir jų druskos, susidarancios reaguojant su rūgštimis.

Šiame išradime aprašomi nauji pilokarpino tipo vaistiniai junginiai, kurie vartojami gydyti glaukomą; kalbant konkrečiau, šiame išradime aprašomi bispilokarpino rūgšties esteriai, jų gavimo būdai ir anksčiau minėti nauji junginiai, farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra šie nauji junginiai, ir jų panaudojimas.

(+)-Pilokarpinas, (3S-cis)-3-etilhidrido-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-(3H)-furanonas yra vaistas, vartojamas glaukomos gydymui, kuris mažina akispūdį, didindamas skysčio nutekėjimą iš akies. Akispūdį mažinantis pilokarpino efektas remiasi tokiu vaisto poveikiu: sutraukiamas krumplyno raumo, dėl to padidėja priešakinės kameros kampas, sąlygojantis kameros skysčio nutekėjimą, ir palengvėja skysčio nutekėjimas.

Akispūdžio sumažinimas, deja, nėra vienintelis pilokarpino poveikis akiai. Esant pakankamai didelei vaisto koncentracijai, padidėja pilokarpino poveikis, sutraukiantis ciliarinį raumenį, ir akies lęšiukas prisitaiko matyti artimus daiktus. Pacientui sunku prisitaikyti matyti tolimesnius daiktus, ir tai sukelia nepatogumus. Pilokarpinas taip pat sukelia rainelės susitraukimą, be to, gerokai sumažėja akies lėlytė. Be šių reiškinių, kurie medicininio požiūriu nepageidautini ir pacientui nemalonūs, pilokarpinas gali sukelti ir kitus šalutinius efektus, nesusijusius su akimis. Pavyzdžiui, gali padidinti seilėtekį su sukelti bradikardiją.

Paprastai glaukoma sergantys pacientai vartoja pilokarpiną vietiškai akių lašų pavidalu. Tuomet akis absorbuoja tik apie 1% pilokarpino dozės, o apie 70% patenka į kraują. Tokią menką pilokarpino absorbciją akyje sąlygoja trys faktoriai:

- 1) lašas greitai nuplaunamas nuo akies paviršiaus
- 2) greita pilokarpino absorbcija į kraują per akies vidinio paviršiaus konjunktyvą
- 3) mažas pilokarpino skvarbumas per ragena.

Pilokarpinas absorbuojamas į akį per ragena. Patekęs į ragena, jis visų pirma absorbuojamas į tankų akies paviršiaus epitelio sluoksnį, kuriame gausu ląstelės membranos lipidų. Tačiau pilokarpinas menkai tirpsta riebaluose, todėl tik maža jo dalis prasiskverbia į ragenos epitelį. Ragenos epitelis vienu metu atlieka plėvelės, ribojančios pilokarpino absorbciją, vaidmenį ir sandėlio, iš kurio tiekiamas pilokarpinas per vandeningą strumą ir ragenos epitelį į priekinės kameros skysčius. Patekęs į kameros skysčius, pilokarpinas lengvai pasiekia savo veikimo vietą - ciliarinį raumenį. Pilokarpino poveikio akiai trukmė labai sumažėja dėl jo dalinės konversijos į neaktyvią pilokarpino rūgštį ir dėl greito pilokarpino pašalinimo iš akies, cirkuliuojant kameros skysčiams bei cirkuliuojant kraujui rainelėje.

Menka absorbcija į vidinės akies dalis ir trumpalaikis pilokarpino, skiriamo lašinti į akis, poveikis sukelia sunkumus, gydant šiuo preparatu. Siekiant pagerinti ir prailginti vaisto veikimą, pilokarpinas turi būti naudojamas santykinai didelėmis dozėmis. Dėl to atsiranda didelė pilokarpino koncentracija kameros skysčiuose, rainelėje ir ciliariniame raumenyje, kuri sukelia didelį lėlytės susitraukimą ir akis prisitaiko matyti artimus daiktus. Be to, pilokarpino dozės padidinimas yra gana neefektyvus vaisto poveikio prailginimo būdas, nes šio tipo vaistas greitai pašalinamas iš akies, todėl pilokarpino akių lašai skiriami 3-8 kartus per dieną, priklausomai nuo

paciento būklės. Toks dažnas akių lašų vartojimas yra nepatogus pacientui dar ir dėl to, kad lašų skyrimas visada susijęs su šalutiniu poveikiu akiai. Vartojant dideles dozes, padidėja pilokarpino kiekis, absorbuojamas į kraują ir kitų šalutinių efektų pavojus.

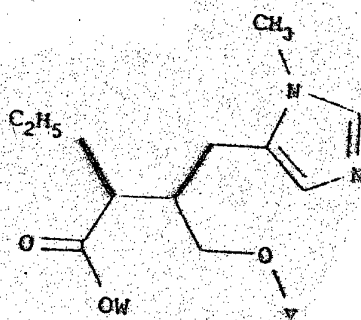
Siekiant įveikti aukščiau minėtus trūkumus, susijusius su menka pilokarpino absorbcija, buvo padėta pastangų, kuriant pilokarpino tipų vaistų pirmtakus, kuriuos geriau absorbuoja ragenos epitelis. Norint pagerinti absorbciją, šie dariniai turėtų būti labiau tirpūs riebaluose. Be to, kuo didesnė jų dalis turėtų suskilti ragenos epitelyje ir atpalaiduoti farmaciškai aktyvų pilokarpiną ir neveiklią struktūrinę dalį. Skilimo laipsnis ragenoje priklauso nuo darinio buvimo laiko ir nuo jo skilimo greičio ragenos epitelyje. Darinio buvimo laikas epitelyje padidėja, didinant lipofiliškumą ir mažinant difuzijos koeficientą.

Iki šiol aprašyti dviejų tipų pilokarpino pirmtakai, skirti vaistiniam naudojimui. JAV patente Nr. 4,061,722 Bodor aprašo pilokarpino darinius - vaistų pirmtakus ketvirtinių amonio junginių pagrindu. Bundgaard ir kt. paraiškoje EP patentui gauti Nr. 0 106 541 aprašo pilokarpino rūgšties diesterius, kuriuos naudojant pasiekama geresnė absorbcija akyje. Minėti pilokarpino rūgšties diesteriai turi kai kurių trūkumų, pavyzdžiui, prastai tirpsta vandenyje ir dirgina akį. Be to, diesteriai, lyginant su pačiu pilokarpinu, išskiria daug nepageidaujamų šalutinių produktų.

Šiame išradime aprašomi nauji bispilokarpino rūgšties esteriai, t.y. bispilokarpatai, kuriuos naudojant galima išvengti aukščiau minėtų trūkumų ar bent juos žymiai sumažinti. Tokie šiame išradime aprašyti vaistų pirmtakai skyla taip pat greitai kaip ir pilokarpinas, jų struktūros lipofiliškumas atitinka Bundgaard ir kt.

- aprašytų junginių lipofiliškumą, o pilokarpino skvarbumas per rageną nėra mažesnis. Be to, bispilokarpatų dariniai atgabena į rageną vieną struktūrinę dalį, atitinkančią dvi polikarpino molekules, tuo tarpu Bundgaard ir kt. išradime viena struktūrinė dalis atitinka vieną pilokarpino molekulę. Bispilokarpatų difuzijos koeficientas ragenos epitelyje yra mažesnis nei Bundgaard junginių, o dar nesuskilę bispilokarpatų dariniai ilgiau išlieka ragenos epitelyje. Todėl iki visiško vaisto pirmtako suskilimo praeina daugiau laiko. Be to, nauji šio išradimo junginiai pasižymi geresniu tirpumu ir todėl geriau tinka vaistinių receptūrų ruošimui.
- Taigi išradimas leidžia realizuoti lėtą, ilgalaikį vaistų atpalaidavimą iš ragenos į akies vidines dalis ir galima žymiai prailginti pilokarpino veikimą bei sumažinti pikines pilokarpino koncentracijas akyje, o tai svarbu, turint omenyje aukščiau minėtus pašalinius efektus.

Nauji šio išradimo pilokarpino vaistiniai pirmtakai, konkrečiai, bispilokarpino rūgšties esteriai, t.y. bispilokarpatai, turi bendrą formulę I

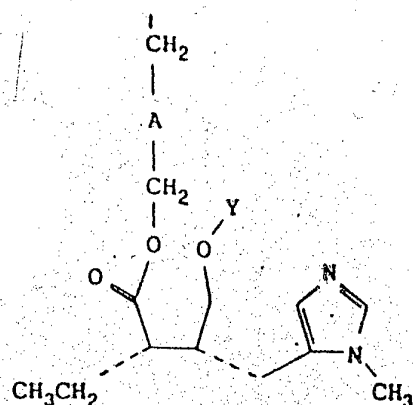


(I),

kurioje

A) Y yra $-C(=O)-R$, kai R yra C_1-C_4 -alkilas, C_3-C_6 -cikloalkilas arba fenilas, ir W yra radikalas (Ia)

5



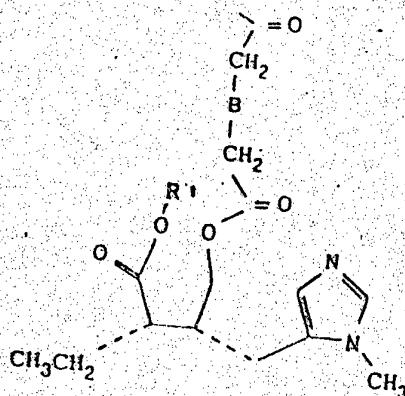
(Ia),

10 kai Y turi reikšmes, apibrėžtas aukščiau, o A yra tiesiog jungtis arba metileno grupė, kuri gali būti pakeista hidroksiradikalu, Y-O- radikalų, kai Y turi reikšmes, apibrėžtas aukščiau, arba pakeista viena arba dviem metilo grupėmis, arba

15

B) W turi R' reikšmes, t.y. C₁-C₄-alkilas arba C₃-C₆-cikloalkilas, o Y reiškia

20



(Ib),

25

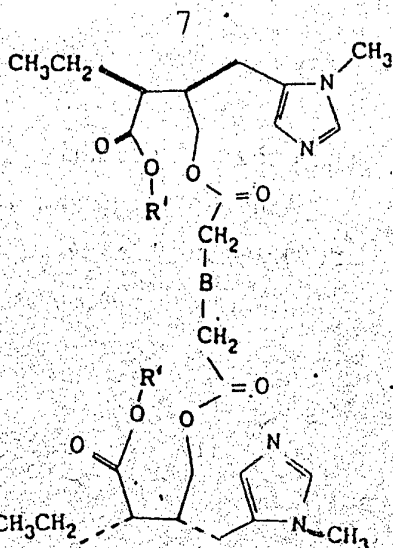
kai B yra tiesiog jungtis, metilenas arba etilenas, R' turi reikšmes, apibrėžtas aukščiau, išskyrus tą atvejį, kai abu radikalai R ir R' jungtyje (I) yra etilai, A ir B negali būti jungtys, be to, A negali būti OH pakeista metileno grupė, o taip pat minimų junginių druskos, sudarytos su rūgštimis.

35

Labiau tinkamas junginių, turinčių formulę (I), pogrupis yra sudarytas iš junginių, turinčių formulę (IA)



Kitas labiau tinkamas šio išradimo junginių pogrupis yra sudarytas iš junginių, turinčių formulę (IB)



(IB),

kurioje R' ir B reikšmės apibrėžtos aukščiau, išskyrus tą atvejį, kai abu radikalai R' yra etilai, B negali būti tiesiog jungtis.

Formulėje (IB) labiau tinkamu radikalui R' yra C₃-C₆-cikloalkilas arba tiesiog šakotas propilas ar butilas, labiau tinkamu B yra tiesiog jungtis, nepakeistas metilenas arba etilenas, labiau tinkamas pakaitalas yra tiesiog jungtis arba nepakeistas metilenas.

Kitas junginių, turinčių formulę (IB), pogrupis yra sudarytas iš junginių, kuriuose B yra nepakeistas metilenas arba etilenas, o R' reikšmės nurodytos šalia formulės (IB).

Pagal aukščiau nurodytą bendrą formulę I, C₁-C₄-alkilas yra tiesus arba šakotas, labiau tinka metilas, etilas, propilas, butilas. Labiausiai tinka tiesus arba šakotas propilas arba butilas, pavyzdžiui, n-, i-propilas, n-, 1-, arba tret-butilas.

Cikloalkilas R arba R' turi 3-6 anglies atomus, kurie gali būti pakeisti metilais, pavyzdžiui, cilopropilas arba ciklobutilas.

Labiau tinkami tokie junginiai, kuriuose R ir R' yra vienodi.

Junginių, turinčių formulę (I), labiau tinkamos druskos, sudarytos su rūgštimi, yra farmaciniu požiūriu priimtinos druskos su netoksiškomis neorganinėmis arba
5 organinėmis rūgštimis. Tinkamos rūgštys, pavyzdžiui, būtų jau minėtos chloro vandenilio rūgštis, bromo vandenilio rūgštis, sieros rūgštis, azoto rūgštis ir pan., bei organinės rūgštys, pavyzdžiui, acto, propiono, stearino, oksalo, malono, gintaro, glutaro,
10 adipino, maleino, fumaro, obuolių, vyno, citrinos, askorbinės, benzoinės, pamo arba sulfoninės rūgštis, pavyzdžiui, mezilo arba tozilo rūgštis.

Labiau tinkami individualūs junginiai, turintys formulę
15 (IA), yra tokie:

- O,O'-diciklopropilkarbonil(1,2-etilen)bispilokarpatas
- 20 O,O'-diciklobutilkarbonil(1,2-etilen)bispilokarpatas
- O,O'-diciklopropilkarbonil(1,3-propilen)bispilokarpatas
- 25 O,O'-diciklobutilkarbonil(1,3-propilen)bispilokarpatas
- O,O'-diciklopropilkarbonil(1-metil-1,3-propilen)bispilokarpatas
- 30 O,O'-diciklopropilkarbonil(2,2-metil-1,3-propilen)bispilokarpatas
- O,O'-dipropionil(1,3-propilen)bispilokarpatas
- 35

- O,O'-diciklopropilkarbonil (2-hidroksi-1,3-propilen)bispilokarpatas
- 5 O,O'-diciklopropilkarbonil (2-ciklopropilkarbonil-oksi-1,3-propilen)bispilokarpatas
- O,O'-dipivalil (1,2-etilen)bispilokarpatas
- 10 O,O'-dipivalil (1,3-propilen)bispilokarpatas
- O,O'-di (1-metilciklopropilkarbonil (1,2-etilen) bispilokarpatas
- 15 O,O'-diciklopentilkarbonil (1,2-etilen)bispilokarpatas
- O,O'-diizobutiril (1,2-etilen)bispilokarpatas
- 20 O,O'-dicikloheksilkarbonil (1,2-etilen)bispilokarpatas
- O,O'-diciklopentilkarbonil (1,3-propilen)bispilokarpatas
- 25 O,O'-dicikloheksilkarbonil (1,3-propilen)bispilokarpatas
- O,O'-dibenzoil (1,2-etilen)bispilokarpatas
- 30 O,O'-dibenzoil (1,2-propilen)bispilokarpatas
- Labiau tinkami junginiai, turintys formulę (IB), yra tokie:
- 35 O,O'-sukcinil (diizopropil)bispilokarpatas
- O,O'-sukcinil (di-t-butil)bispilokarpatas

O,O'-sukcinil(di-t-butil)bispiłokarpatas

O,O'-sukcinil(diciklopropil)bispiłokarpatas

5 O,O'-sukcinil(diciklobutil)bispiłokarpatas

O,O'-glutaril(diizopropil)bispiłokarpatas

O,O'-glutaril(di-t-butil)bispiłokarpatas

10

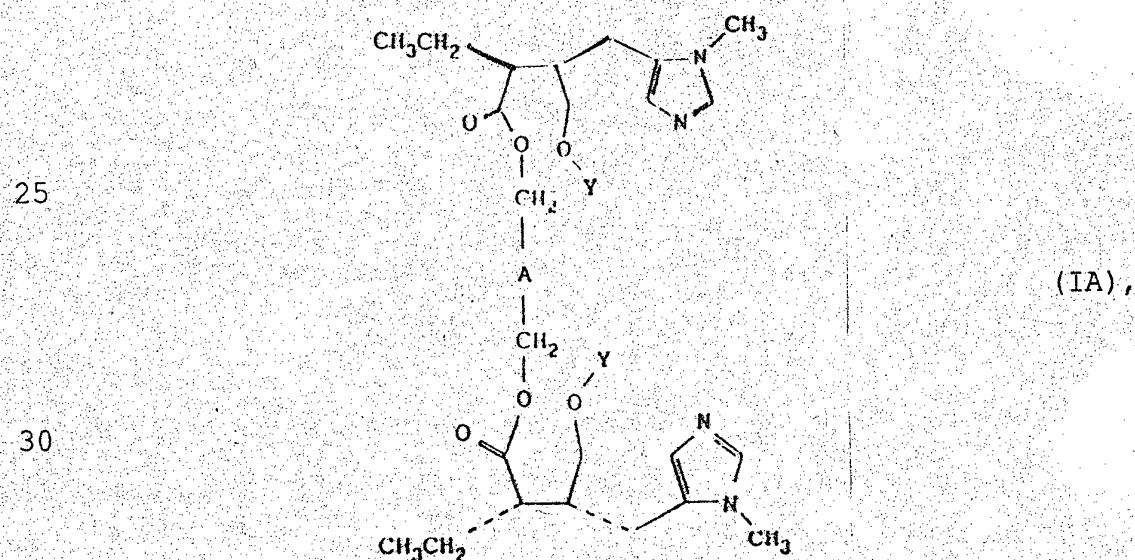
O,O'-glutaril(diciklopropil)bispiłokarpatas

O,O'-glutaril(diciklobutil)bispiłokarpatas

15 Išradimas taip pat aprašo junginių, turinčių formulę (I) gavimo būdą.

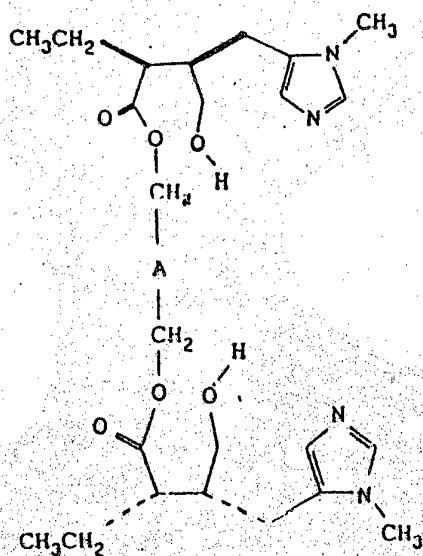
Pagal išradime aprašytą būdą, norint

20 a) pagaminti junginį, turintį formulę



kurioje A ir Y reikšmės apibrėžtos aukščiau kaip
35 formulės (I) junginys, turintis formulę

11



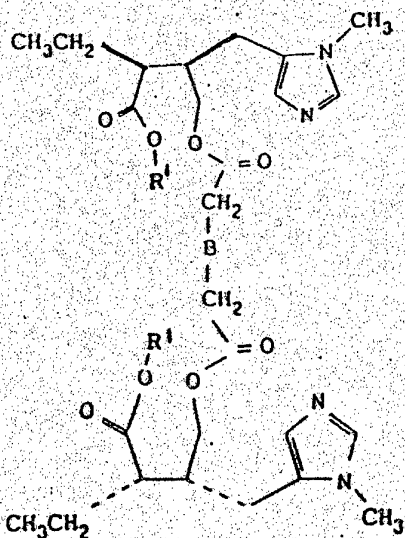
5

10

15 kai A reikšmės apibrėžtos aukščiau, veikiamas rūgštimi, turinčia formulę RC_2OH , arba jos funkciniu dariniu, kai R reikšmės apibrėžtos aukščiau, arba

b) pagaminti junginį, turintį formulę

20



25

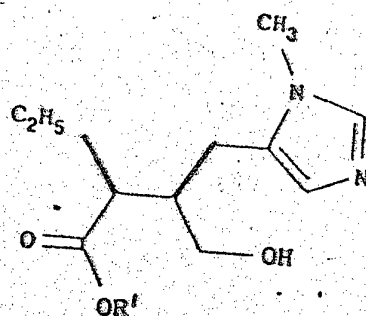
(IB),

30

kurioje B ir R' reikšmės apibrėžtos aukščiau prie formulės (I), junginys, turintis formulę

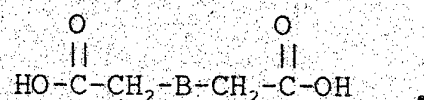
35

5



(III),

kurioje R' reikšmės apibrėžtos aukščiau, veikiamas
10 dikarboksilinė rūgštimi, turinčia formulę

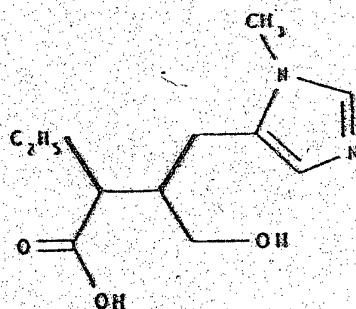


15

arba jos bifunkciniu dariniu, kai B reikšmės apibrėžtos
aukščiau, ir gautas junginys gali būti paverstas
druska, veikiant rūgštimi.

20 Norint pagaminti, naudojama aukščiau kaip pradinę
medžiagą procese a), pilofarpiño rūgštis, kurios
formulė yra

25



(IV)

30

veikiama junginiu, kurio formulė $X-CH_2-ACH_2-X'$, kurioje
X ir X' nepriklausomai vienas nuo kito yra hidrok-
siradikalas, arba išeinanti grupė, pavyzdžiui,
35 halogenas, aciloksi-, alkil- arba arilsulfoniloksi
grupė, A reikšmės apibrėžtos aukščiau.

Norint pagaminti junginį, naudojamą aukščiau kaip pradinę medžiagą procese b), pilokarpino rūgštis, kuri apibrėžta aukščiau, veikiama junginiu, kurio formulė $R'X$, kai X yra hidroksiradikalas, arba išeinanti grupė, pavyzdžiui, halogenas, aciloksiradikalas, alkil- arba arilsulfoniloksigrupė, R' reikšmės apibrėžtos aukščiau.

Aukščiau minėtose reakcijose naudojami funkciniai rūgščių dariniai, labiau tinkami yra halogenidai, anhidridai, alkil- arba arilsulfonatai. Kaip reakcijos terpė naudojami tokie tirpikliai kaip angliavandeniliai, eteriai, ketonai ir pan., kurie yra inertiški reagentų atžvilgiu. Tinkami angliavandeniliai yra, pavyzdžiui, aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip benzolas ir alkilinti benzolai, tokie kaip toluolas ir ksilolas. Tinkami halogeninti angliavandeniliai yra, pavyzdžiui, dichlormetanas, chloroformas ir chlorbenzolas. Iš ketonų galima paminėti acetoną, etilmetilketoną ir izobutilmetilketoną, iš eterių - dietilo eterį, diizopropilo eterį, dibutilo eterį ir 1,4-dioksaną. Tarp kitų tinkamų tirpiklių paminėti dimetilsulfoksidas, dimetilformamidas ir acetonitrilas.

Reakcijos temperatūra nėra kritinis parametras, tačiau ji gali kisti, pavyzdžiui, nuo -10°C iki tirpiklio virimo temperatūros. Paprastai naudojama kambario temperatūra. Reakcijos laikas gali kisti plačiu intervalu ir paprastai yra 12-72 valandos, dažniau - apie 24 valandas. Reakcijose tinka naudoti rūgšti surišančius agentus, pavyzdžiui, šarminius metalus ir žemės šarminių metalų karbonatus arba orgaŋines bazines. Tinkami metalų karbonatai yra natrio karbonatas ir kalio karbonatas, o tinkamos bazės yra piridinas ir jo homologai, N,N -dimetilanilinas ir trialkilaminai, labiau tinka trietilaminas. Minėtos reakcijos gali vykti homogeniniame tirpale arba heterogeninėje sistemoje, pavyzdžiui, PTC sąlygomis.

Šio išradimo junginiuose esterinė jungtis gali susidaryti naudojant žinomus vandenį atskeliančius reagentus, pavyzdžiui, karbodiimidus. Kai kuriais atvejais tinka žinomos esterifikacijos reakcijos, katalizuojamos rūgštimi.

Išradime taip pat aprašomos farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje, kaip veiklioji medžiaga, yra šio išradimo junginiai kartu su farmaciniu požiūriu priimtinais nešėjais ir adjuvantais.

Farmacinės kompozicijos pagal šį išradimą gaminamos žinomu būdu, naudojant standartinius nešėjus ir kitus adjuvantus. Nešėjais gali būti, pavyzdžiui, skysčiai, emulsijos arba suspensijos, kremai ir tepalai. Kompozicija gali būti taip pat suformuota kaip kietą farmacinę formą, skirtą įterpti į akį. Tinkama skyrimo forma yra, pavyzdžiui, akių lašų tirpalas, į kurio sudėtį įeina tinkamos koncentracijos šio išradimo junginys, pavyzdžiui, 0.1-4% sterilizame vandeniniame buferio tirpale, turinčiame tinkamą pH, arba tirpale, kurio pH pakoreguotas rūgštimi arba šarmu. Labiau tinka naudoti šio išradimo junginio vandenyje tirpią rūgšties druską. Akių lašų tirpalas, turintis aukščiau minėtą koncentraciją, skiriamas į akį priklausomai nuo paciento būklės, labiau tinka skirti lašus nuo 1 iki 3 kartų per dieną.

ANALIZĖS METODAI

Šio išradimo junginiai analizuojami pagal žemiau pateiktus testus.

1) Lipofiliškumas

Junginių lipofiliškumas buvo nustatytas matuojant junginių pasiskirstymo koeficientą (P) esant pH

reikšmėms 7.40 ir 5.00. Matuojama mišinyje, kuris sudarytas iš 1-oktanolio ir fosfatinio buferio, nustatant tiriamojo junginio koncentraciją buferio fazėje prieš ir po paskirstymo. Matavimo rezultatai rodo, kad visi išradimo junginiai yra labiau tirpūs riebaluose negu pilokarpinas ($\log P = 0.01$, pH 7.40 ir, atitinkamai, -1.74 , pH 5.0), ir tirpumas riebaluose gali būti reguliuojamas keičiant pilokarpino rūgšties pakaitalus.

2) Fermentinė hidrolizė

Šio išradimo bispilokarpato fermentinės hidrolizės puslaikis buvo nustatytas plazmos - buferio mišinyje ir/arba triušio ragenos homogenate.

A. Matavimas plazmos/buferio mišinyje.

Bispilokarpino rūgšties diesterių fermentinės hidrolizės puslaikis buvo matuojamas plazmos/fosfatinio buferio (pH 7.40) mišinyje (80%/20%), esant 37°C. Likusio diesterio koncentracijos logaritmas pateiktas kaip laiko funkcija ir iš gauto grafiko nustatytas puslaikis $T_{1/2}$.

Rezultatai rodo, kad buferio tirpaluose stabilus diesteris, veikiamas plazmos esterazių, skyla į 0,0'-dihidro-bispilokarpato ir monopilokarpato tarpinis junginius, kurie cheminiu būdu, esant fiziologinėms sąlygoms, skyla į aktyvų pilokarpiną. Vaistinio pirmtako skilimo greitis gali būti reguliuojamas keičiant pakaitus, prijungtus prie pilokarpino rūgšties.

B. Matavimas ragenos homogenate.

5 Bispilokarpino rūgšties diesterių fermentinės hidrolizės puslaikis buvo matuojamas triušio ragenos homogenate (pH 7.40), esant 37°C. Triušio ragenos homogenatas buvo pagamintas 0.05 M Tris'o buferyje. Likusio diesterio koncentracijos logaritmas pateiktas kaip laiko funkcija ir iš gauto grafiko nustatytas puslaikis $T_{1/2}$.

10

Rezultatai rodo, kad buferio tirpaluose stabilus diesteris, veikiamas triušio akies ragenos diesterių, skyla į 0,0'-dihidro-bispilokarpato ir monopilokarpato karpinus junginius, kurie cheminiu būdu, esant 15 fiziologinėms sąlygoms, skyla į aktyvų pilokarpiną. Vaistinio pirtako skilimo greitis gali būti reguliuojamas keičiant pakaitus, prijungtus prie pilokarpino rūgšties.

20

3) Skvarbumas per ragena

Naujų šio išradimo bispilokarpato skvarbumas per ragena buvo tiriamas difuzinėje kameroje sekant junginio migraciją iš pateikiančios fazės (epitelio pusės) per 25 ragena į difuzinės kameros priimančią fazę (endotelio pusę). Tyrimams buvo naudojama triušio akies ragena. Iš skvarbumo greičio buvo nustatytas skvarbumo koeficientas (P_{app}).

30

Rezultatai rodo, kad, naudojant naujus junginius, galima pagerinti pilokarpino skarbumą per ragena ($P_{app}=2.77 \text{ cm/s} \times 10^{-6}$).

Pavyzdžiai	$T_{1/2}$		Log P		P_{app}
	ragenos homogenizatas min.	plazma min.	pH 5.0	pH 7.4	$\times 10^{-6}$ cm/s
2	26	33	-0.58	2.83	2.60
3	4	6	-0.30	3.76	10.46
4	7	5	-0.61	2.93	3.19
5	14	-	-0.30	3.43	4.26
6	4	5	0.60	-	12.86
7	97	-	-	-	6.55
8	-	-	1.71	-	10.77
10	39	-	-0.27	-	-
11	14	-	-0.02	-	-

- Rezultatai rodo, kad išradimo junginiai hidrolizuojasi ragenoje ir susidaro pilokarpinas, ir kad imanoma, prijungiant pakaitus prie pilokarpino rūgšties,
- 5 reguliuoti vaisto pirmtako skvarbumą per rageną ir pilokarpino susidarymo greitį. Verta pažymėti, kad skvarbumo koeficientas yra mažesnis tų darinių, kurie lėtai (pavyzdžiui, dėl lėtos atitinkamo tarpinio junginio cheminio skilimo reakcijos) atpalaiduoja
- 10 pilokarpiną, palyginus su tais dariniais, kurie greitai atpalaiduoja pilokarpiną.

Išvada

- 15 Tirpumas riebaluose, fermentinė hidrolizė, skvarbumas per rageną ir cheminė tarpinių junginių, susidarantių iš šio išradimo junginių, hidrolizė bei aktyvaus pilokarpino susidarymas akyje, esant reikalui, lengvai reguliuojami, keičiant pilokarpino rūgšties darinius.
- 20 Bispilokarpino rūgšties diesteriai fermentiniu būdu hidrolizuojami iki bispilokarpino rūgšties esterių ir, atitinkamai, iki pilokarpino rūgšties monoesterių,

kurie chemiškai (spontaniškai) hidrolizuoja iki pilokarpino.

5 Šio išradimo bispilokarpino rūgšties diesteriai transportuoja per rageną vieną struktūrinį elementą, atitinkamai dvi pilokarpino molekules - taip sumažinamas atpalaiduojamų struktūrinių elementų kiekis. Atpalaiduojamų struktūrinių elementų kiekį reikia mažinti todėl, kad sumažėtų akies erzinimas ir
10 skausmas, susijęs su vaisto naudojimu.

Kadangi bispilokarpino rūgšties diesteriai tirpsta riebaluose, juos efektyviai absorbuoja ragenos epitelis, kuriame esančios ragenos esterazės greitai
15 atskelia tinkamą vandenyje tirpų tarpinį junginį (pavyzdžiui, O,O'-dihidro(1,2-etilen)bispilokarpata (iš IA) arba atitinkamai, O-hidro(etil)bispilokarpata (iš IB), kuris ištirpęs gali migruoti iš epitelio į stromą ir iš ten į vidines akies dalis į jo veikimo vietą, atpalaiduodamas visų migracijos keliu pilokarpiną.
20 Todėl ragenos epitelyje nesusikaupia perteklinis vaisto pirmtako arba pilokarpino kiekis, kuris galėtų sukelti akies erzinimą.

25 Naudojant šio išradimo junginius galima išvengti daugumos trūkumų, kurie būdingi gydant pilokarpinu (menkas biologinis įsisavinimas, šalutiniai sisteminiai efektai ir šalutiniai efektai akyje, dažnas vartojimas, kuri sunkiai pakelia pacientai). Dėl geresnio skvarbumo per rageną, šio išradimo junginiai gali būti skiriami
30 žymiai mažesnėmis dozėmis ir sumažėja šalutinis poveikis, pagerėja pacientų tolerancija ir glaukoma sergančių pacientų gydymas vaistais tampa efektyvesnis.

35 Tolesni pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą, tačiau neapriboja jo apimtį.

NAUDOJAMA APARATŪRA

Lydimosi taško nustatymas: Reichert Thermovar aparatas.

5 Lūžio rodiklio nustatymas: Atago Illuminator aparatas

pK_a nustatymas: darinys titruojamas vandens/etanolio mišinyje (50%/50%)

10 Mass-spektrometras: VG 70-250SE

Testavimo sąlygos bombardavimo elektronais
jonizatoriuje:

15 elektrono energija: 70 eV (jei nenurodyta kitaip)

jonizacijos srovė: 500 mikroamperų

jonizacijos kameros temperatūra: 150°C

20

pavyzdžio laikiklio temperatūra nuo 30°C iki 150°C
per 2-5 minutes

skiriamoji galia: 10.000

25

Mass-spektrometras su terminiu įpurškimu: VG terminis

įpurškimas/plazmos įpurškimas

30

VG Trio-2 kvadropolis

Siurblys Beckmann 112

Testavimo sąlygos jonizuojant terminiu įpurškimu:

35

optimizuojamos kasdien

BMR-spektrometras: Bruker AC 250/Aspect 3000

$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 5 mm dvigubas mėginys

5 CD3OD 20 mg/ml

cheminiai poslinkiai m.d. (tetrametilsilanas = 0)

Pavyzdys 1

10

0,0'-dihidro(1,2-etilen)bispilokarpatas
(Y = vandenilis; A = tiesiog jungtis)

15

Monoesteris sintetinamas lašinant 247 mg (1.31 mmol) 1,2-brometano į tirpalą, kuriame yra 1302 mg (5.25 mmol) pilokarpino rūgšties natrio druskos ir 60 ml dimetilsulfoksido. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 72 valandas ir išpilamas į 100 ml distiliuoto vandens. Mišinys ekstrahuojamas chloroformu (2x100 ml). Sujungti chloroformo ekstraktai plaunami 100 ml distiliuoto vandens, 100 ml 2% natrio bikarbonato tirpalu ir 100 ml distiliuoto vandens. Chloroformo ekstraktai džiovinami kalcio sulfatu (30 min.) ir chloroformas nugarinamas esant sumažintam slėgiui, gautas bispilokarpatas kristalinamas iš etilo acetato ir eterio mišinio, gaunama 332 mg (0.69 mmol) pavadinime nurodyto junginio.

20

25

30

L.t. = 111-115°C

$\text{pK}_a = 6.30$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 209 (8%), 208 (19%), 96 (30%), 95 (100%).

35

BMR: δ 7.49 2H bs, 6.74 2H bs, 4.30 4H m, 3.60 6H s, 3.54 4H m, 2.73 2H m, 2.56 2H m, 2.51 2H m, 2.02 2Hm, 1.68 4H m, 0.89 6H t.

- 5 Pradinė medžiaga, pilokarpino rūgšties natrio druska, gali būti pagaminta tokiu būdu:

Distiliuotame vandenyje (4 ml) tirpinamas pilokarpino hidrochloridas (3.92 g; 16.00 mmol) ir tirpalas atšaldomas iki maždaug 0°C. Į tirpalą per keturis kartus pridedama 18 ml atšaldyto 2M NaOH. Tirpalas paliekamas stovėti vienai valandai, esant artimai 0°C temperatūrai. Neutralizavus natrio šarmo perteklių su 5 ml 1M HCl, tirpalas nugarinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana tirpinama 60 ml absoliutaus alkoholio ir maišoma 10 minučių esant 60°C. Atšaldoma iki 4°C ir nufiltruojamas neištirpęs NaCl. Filtratas nugarinamas esant sumažintam slėgiui, gaunama 3.93 g natrio pilokarpato - baltos, labai higroskopiškos medžiagos.

20

O,O'-dihidro(1,3-propilen)bis pilokarpatas buvo atitinkamai susintetintas iš pilokarpino rūgšties natrio druskos (1021 mg; 4.11 mmol) ir 1,3-dibrompropano (208 mg; 1.03 mmol). Išeiga 330 mg (0.70 mmol).

25

O,O'-dihidro(2-hidroksi-1,3-propilen)bis pilokarpatas gali būti atitinkamai susintetintas iš pilokarpino rūgšties natrio druskos (1674 mg; 6.75 mmol) ir 1,3-dibrom-2-hidroksipropano (341 mg; 1.69 mmol).

30

O,O'-dihidro(2-hidroksi-1,3-propilen)bis pilokarpatas gali būti taip pat susintetintas iš pilokarpino rūgšties natrio druskos ir epichlorhidrido (2:1).

35

Pavyzdys 2

O,O'-diciklopropilkarbonil(1,2-etilen)bispilokarpatas
(Y = ciklopropilkarbonilas; A = tiesiog jungtis)

5

Junginys susintetintas sulašinant per 24 valandas 945 mg (9.64 mmol) ciklopropilkarbonilo chlorido į mišinį, kuriame yra O,O'-dihidro(1,2-etilen)bispilokarpato (540 mg; 1.13 mmol) (žr. pav. 1), 1866 mg kalio karbonato (13.5 mmol) ir 150 ml toluolo. Mišinys maišomas 24-72
10 valandas. Į reakcijos mišinį pridedama 2% natrio bikarbonato tirpalo (150 ml) ir mišinys maišomas esant kambario temperatūrai 3 valandas. Sluoksniai atskiriami ir toluolo fazė plaunama vandeniu (2x150 ml),
15 džiovinama kalcio sulfatu (30 min.) ir nugarinama esant sumažintam slėgiui. Gaunamas O,O'-diciklokarbonil(1,2-etilen)bispilokarpatas, išeiga 304 mg (0.49 mmol).

$pK_a = 5.70$

20

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 614 [M⁺] (1%), 408 (11%), 393 (10%), 321 (7%), 320 (29%), 307 (9%),
291 (16%), 209 (18%), 208 (11%), 207 (78%), 163 (29%),
25 162 (14%), 121 (47%), 113 (52%), 96 (38%), 95 (100%).

HR-MS: molekulinė masė = 614.3299260 (išmatuota)
614.3315650 (apskaičiuota).

30

BMR: δ 7.56 2H bs, 6.78 2H bs, 4.35 4H m, 4.08 4H m, 3.63 6H s, 2.96 4H m, 2.50 2H m, 2.33 2H m, 1.69 4H m, 1.61 2H m, 1.10 6H t, 0.92 6H t, 0.90 8H m.

Pavyzdys 3

35

O,O'-diciklobutilkarbonil(1,2-etilen)bispilokarpatas

(Y = ciklobutilkarbonilas; A = tiesiog jungtis; fumaratas)

5 Junginys susintetintas iš 0,0'-dihidro(1,2-etilen)bispilokarpato (470 mg; 0.98 mmol) (žr.pav.1) ir ciklobutilkarbonilo chlorido (931 mg; 7.86 mmol) pagal metodiką, nurodytą pav. 2. Fumarato druska pagaminta tirpinant junginį toluole, pridėdant fumaro rūgštį, 2-propanole ir išsodinant petrolio eteriu. Išeiga 810 mg
10 (0.82 mmol).

L.t. 49-51°C (fumaratas)

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 642
15 [M⁺] (4%), 529 (6%), 436 (10%), 423 (22%), 422 (100%), 421 (13%), 408 (18%), 407 (85%), 335 (10%), 221 (52%), 209 (12%), 121 (13%), 96 (86%), 95 (50%).

HR-MS: molekulinė masė = 642.3648680 (išmatuota)
20 642.3628651 (apskaičiuota).

BMR: δ 8.50 2H bs, 7.23 2H bs, 6.73 s (fum.), 4.36 4H m, 4.11 4H m, 3.79 6H s, 3.16 2H m, 2.77 4H m, 2.54 2H m, 2.40 2H m, 2.22 4H m, 2.01 4Hm, 1.89 4H m, 1.71 4H m, 0.93 6H t.
25

Pavyzdys 4

30 O,0'-dipropionil(1,3-propilen)bispilokarpatas
(Y = propionilas; A = metilenas)

Junginys susintetintas iš 0,0'-dihidro(1,3-propilen)bispilokarpato (500 mg; 1.02 mmol) (žr. pav. 1) ir propionilo chlorido (751 mg; 8.12 mmol) pagal metodiką,
35 nurodytą pav. 2. Išeiga 467 mg (0.77 mmol).

pK_a = 5.95

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 604 [M⁺.] (6%), 517 (7%), 411 (13%), 410 (57%), 396 (16%), 395 (71%), 339 (36%), 209 (15%), 208 (6%), 195 (48%), 121 (20%); 96 (56%), 95 (100%).

5

HR-MS: molekulinė masė = 604.3491210 (išmatuota)
604.3472151 (apskaičiuota).

10 BMR: δ 7.56 2H bs, 6.76 2H bs, 4.18 4H m, 4.08 4H m,
3.62 6H s, 2.69 4H m, 2.49 2H m, 2.33 2H m, 2.31 4H q,
2.01 4H qv, 1.68 4H m, 1.10 6H t, 0.91 6H t.

Pavyzdys 5

15 O,O'-diciklopropilkarbonil(1,3-propilen)bispilokarpatas
(Y = ciklopropilkarbonilas; A = metilenas)

20 Junginys susintetintas iš O,O'-dihidro(1,3-propilen)
bispilokarpato (422 mg; 0.86 mmol) (žr. pav. 1) ir
ciklopropilkarbonilų chlorido (719 mg; 6.88 mmol) pagal
metodiką, nurodytą pav. 2. Išeiga 297 mg (0.47 mmol).

pK_a = 6.05

25 HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 629
(4%), 628 [M⁺.] (7%), 423 (19%), 422 (76%), 408 (16%),
407 (73%), 352 (10%), 351 (40%), 335 (9%), 334 (9%),
209 (19%), 208 (11%), 207 (73%), 121 (32%), 96 (55%),
95 (100%).

30

HR-MS: molekulinė masė = 628.3428340 (išmatuota)
628.3472151 (apskaičiuota).

35 BMR: δ 7.51 2H bs, 6.73 2H bs, 4/19 4H m, 4.07 4H m,
3.61 6H s, 2.68 4H m, 2.49 2H m, 2.33 2H m, 2.02 2H qv,
1.68 4H m, 0.91 6H t, 0.90 8H m.

PAVYZDYS 6

O,O'-diciklobutilkarbonil(1,3-propilen)bispilokarpatas
(Y = ciklobutilkarbonilas; A = metilenas, fumaratas)

5

Junginys susintetintas iš O,O'-dihidro(1,3-propilen)
bispilokarpato (705 mg; 1.43 mmol) (žr. pav. 1) ir
ciklobutilkarbonilo chlorido (1357 mg; 11.45 mmol)
pagal metodiką, nurodytą pav. 2. Fumarato druska
10 kristalinama pagal metodiką, nurodytą pav. 3. Išeiga
960 mg (0.96 mmol).

L.t. 33-35°C (fumaratas)

15 HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 657
(4%), 656 [M⁺.] (6%), 543 (9%), 437 (23%), 436 (100%),
422 (22%), 421 (86%), 366 (10%), 365 (46%), 222 (9%),
221 (58%), 209 (14%), 121 (15%), 96 (68%), 95 (78%).

20 HR-MS: molekulinė masė = 656.3743290 (išmatuota)
656.3785152 (apskaičiuota).

BMR: δ 8.50 2H bs, 7.23 2H bs, 6.73 s (fumaratas), 4.21
4H m, 3.80 6H s, 3.16 2H m, 2.78 4H m, 2.53 2H m, 2.40
25 2H m, 2.22 4H m, 2.03 2H qv, 2.01 4H m, 1.89 4H m, 1.71
4H m, 0.92 6H t.

Pavyzdys 7

30 O,O'-dipivalil(1,2-etilen)bispilokarpatas
(Y = pivalilas; A = tiesiog juntis, fumaratas)

Junginys susintetintas iš O,O'-dihidro(1,2-etilen)
bispilokarpato (384 mg; 0.80 mmol) (žr. pav. 1) ir
35 pivalilo chlorido (772 mg; 6.41 mmol) pagal metodiką,
aprašytą pav. 2. Fumarato druska kristalinama pagal

metodiką, nurodytą pav. 3. iš 2-propanolio, toluolo ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 293 mg (0.29 mmol).

L.t. 61-65°C (fumaratas)

5

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 647 (5%), 646 [M⁺.] (7%), 645 (3%), 631 (6%), 531 (6%), 425 (24%), 424 (91%), 410 (17%), 409 (67%), 337 (9%), 293 (7%), 223 (34%), 209 (9%), 163 (9%), 123 (10%), 122 (5%), 121 (29%), 96 (84%), 95 (100%).

10

HR-MS: molekulinė masė = 646.39318800 (išmatuota)
• 646.39416531 (apskaičiuota).

15 BMR: δ 8.51 2H bs, 7.23 2H bs, 6.73 s (fumaratas), 4.37 4H m, 4.10 4H m, 3.80 6H s, 2.78 4H m, 2.55 2H m, 2.39 2H m, 1.71 4H m, 1.20 18H s, 0.93 6H t.

Pavyzdys 8

20

O,O'-diciklopentilkarbonil(1,3-propilen)bispilokarpatas
(Y= ciklopentilkarbonilas; A= metilenas, fumaratas)

25

Junginys susintetintas iš O,O'-dihidro(1,3-propilen) bispilokarpato (401 mg; 0.81 mmol) (žr. pav. 1) ir ciklopentilkarbonilo chlorido (859 mg; 6.48 mmol) pagal metodiką, aprašytą pav.2. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, toluolo ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 501 mg (0.48 mmol).

30

L.t. = junginys higroskopiškas

35

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 685 (4%), 684 [M⁺.] (6%), 683 (2%), 451 (11%), 450 (48%), 436 (7%), 435 (25%), 379 (15%), 235 (29%), 209 (12%), 163 (12%), 121 (31%), 96 (47%), 95 (100%).

HR-MS: molekulinė masė = 684.4060820 (išmatuota)
684.4098154 (apskaičiuota).

BMR: δ 8.57 2H bs, 7.27 2H bs, 6.72 s (fumaratas), 4.21
5 4H m, 4.10 4H d, 3.81 6H s, 2.80 4H m, 2.75 2H m, 2.54
2H m, 2.40 2H m, 2.03 2H qv, 1.88 4H m, 1.74 4H m, 1.71
4H m, 1.62 8H m, 0.92 6H t.

Pavyzdys 9

10

0,0'-dicikloheksilkarbonil(1,3-propilen)bispilokarpatas
(Y = cikloheksilkarbonilas; A = metilenas, fumaratas)

15

Junginys susintetintas iš 0,0'-dihidro(1,3-propilen)
bispilokarpato (424 mg; 0.86 mmol) (žr. pav. 1) ir
cikloheksilkarbonilo chlorido (1009 mg; 6.88 mmol)
pagal metodiką, aprašytą pav. 2. Junginys kristalinamas
iš 2-propanolio, toluolo ir petrolio eterio mišinio.
Išeiga 722 mg (0.68 mmol).

20

L.t. = 50-53°C

25

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 713
(2%), 712 [M^+] (6%), 711 (3%), 465 (16%), 464 (54%),
450 (9%), 449 (31%), 394 (5%), 393 (18%), 250 (6%), 249
(33%), 209 (12%), 163 (12%), 121 (32%), 96 (56%), 95
(100%).

30

HR-MS: molekulinė masė = 712.4428410 (išmatuota)
712.4411156 (apskaičiuota).

35

BMR: δ 8.55 2H bs, 7.26 2H bs, 6.71 s (fumaratas), 4.20
4H t, 4.09 4H d, 3.81 6H s, 2.79 4H m, 2.54 2H m, 2.39
2H m, 2.32 2H m, 2.03 2H qv, 1.87 4H m, 1.74 4H m, 1.72
4H m, 1.70 4H m, 1.38 8H m, 0.92 6H t.

Pavyzdys 10.

0,0'-glutaril(dietyl)bispilokarpatas
(R' = etilas; B = metilenas)

5

I tirpalą, kuriame yra 9.80 mmol (2432 mg) pilokarpino rūgšties natrio druskos ir 60 ml dimetilsulfoksido, sulašinama maždaug per vieną valandą 9.80 mmol (1068 mg) etilo bromido. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 48-72 valandas ir išpilamas į 100 ml distiliuoto vandens. Mišinys ekstrahuojamas etilo acetatu (2x150 ml). Sujungti etilo acetato ekstraktai plaunami 150 ml distiliuoto vandens, 150 ml 2% natrio bikarbonato tirpalo ir 150 ml distiliuoto vandens. Etilo acetato ekstraktai džiovinami kalcio sulfatu (30 min.) ir etilo acetatas nugarinamas esant sumažintam slėgiui. Gautas pilokarpino rūgšties etilo esteris perkristalinamas iš chloroformo ir petrolio eterio mišinio, išeiga 448 mg (1.76 mmol) esterio.

20

L.t. = 104-107°C

pK_a = 6.60

25

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 254 [M⁺] (17%), 236 (18%), 223 (11%), 209 (24%), 207 (11%), 163 (14%), 139 (46%), 121 (31%), 96 (53%), 95 (100%).

HR-MS: molekulinė masė = 254.16201804 (išmatuota)
254.1630428 (apskaičiuota).

30

BMR: δ 7.49 1H bs, 6.74 1H bs, 4.13 2H m, 3.61 3H s, 3.55 2H m, 2.73 1H m, 2.53 1H m, 2.50 1H m, 2.03 2H m, 1.68 2H m, 1.27 3H t, 0.90 3H t.

35

Pradinė medžiaga, pilokarpino rūgšties natrio druska, gali būti susintetinta pagal metodiką, aprašytą pav. 1.

Glutarilo chloridas (157 mg; 0.93 mmol) sulašinamas per 24 valandas į mišinį, kuriame yra 589 mg pilokarpino rūgšties etilo esterio ir 1282 mg (9.27 mmol) kalcio karbonato toluole (65 ml). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje maždaug 48 valandas. Į reakcijos mišinį pridedamas 2% natrio bikarbonato tirpalas (60 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Sluoksniai atskiriami ir toluolo fazė plaunama vandeniu (2x100 ml) ir džiovinama kalcio sulfatu (30 min.) ir tirpiklis nugarinamas esant sumažintam slėgiui 152 mg (0.25 mmol) O,O'-glutaril(dietyl)bispilokarpato.

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 604 [M⁺] (7%), 559 (11%), 490 (21%), 489 (75%), 237 (9%), 223 (6%), 209 (8%), 163 (10%), 123 (6%), 122 (10%), 121 (100%), 96 (26%), 95 (61%).

HR-MS: molekulinė masė = 604.3478240 (išmatuota)
604.3472151 (apskaičiuota).

BMR: δ 7.53 2H bs, 6.74 2H bs, 4.13 4H m, 4.08 4H m, 3.61 6H s, 2.67 4H m, 2.45 2H m, 2.39 4H m, 2.30 2H m, 1.89 2H m, 1.67 4H m, 1.26 6H t, 0.90 6H t.

25 Pavyzdys 11

O,O'-adipoil(dietyl)bispilokarpatas
(R' = etilas; B = etilenas)

30 Junginys susintetintas iš pilokarpino rūgšties etilo esterio (609 mg; 2.40 mmol) ir adipoilo chlorido (176 mg; 0.96 mmol) pagal metodiką, aprašytą pav. 10. Išgauna 259 mg (0.42 mmol).

35 HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 618 [M⁺] (10%), 573 (9%), 504 (20%), 503 (67%), 489 (10%), 368 (10%), 365 (17%), 295 (9%), 249 (29%), 237 (11%), 236

(24%), 223 (15%), 209 (18%), 207 (20%), 163 (21%), 123 (9%), 122 (12%), 121 (100%), 96 (51%).

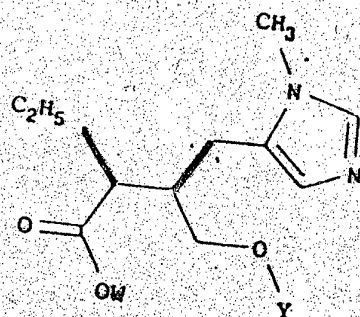
HR-MS: molekulinė masė = 618.3625030 (išmatuota)

5 618.3628652 (apskaičiuota).

BMR: δ 7.53 2H bs, 6.73 2H bs, 4.13 4H m, 4.08 4H m, 3.61 6H s, 2.67 4H m, 2.47 2H m, 2.34 4H m, 2.30 2H m, 1.68 4H m, 1.63 4H m, 1.26 6H t, 0.90 6H t.

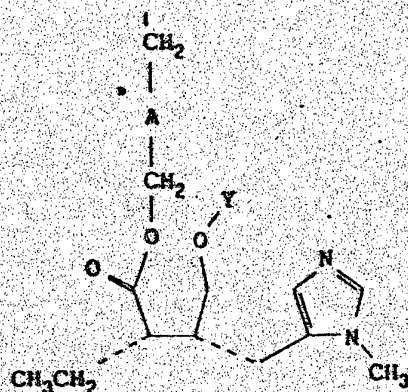
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai, turintys bendrą formulę



kurioje

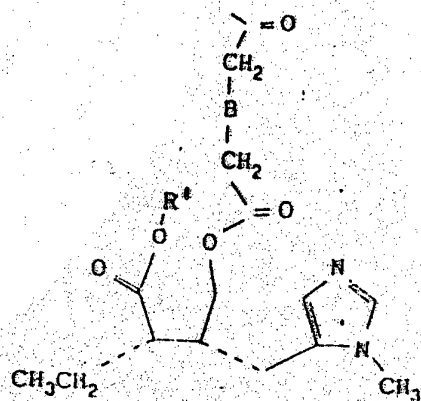
A) Y yra -C(=O)-R, kai R yra C₁-C₄-alkilas C₃-C₆-cikloalkilas arba fenilas, ir W yra radikalas



kur Y turi reikšmės, apibrėžtas aukščiau, o A yra tiesiog jungtis arba metileno grupė, kuri gali būti pakeista hidroksiradikalu, Y-O- radikalų, kai Y turi reikšmės, apibrėžtas aukščiau, arba pakeista viena arba dviem metilo grupėmis, arba

B) W turi R' reikšmės, t.y. C₁-C₄-alkilas arba C₃-C₆-cikloalkilas, o Y reiškia

32.



(Ib),

kur B yra tiesiog jungtis, metilenas arba etilenas, R' turi reikšmės, apibrėžtas aukščiau, išskyrus tą atvejį, kai abu radikalai R ir R' junginyje (I) yra etilai, A ir B negali būti tiesiog jungtys, be to, A negali būti OH pakeista metileno grupe, o taip pat minimų junginių druskos, sudarytos su rūgštimis.

2. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1A punkto, formulę (I), b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R yra C₃-C₆-cikloalkilas.

3. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1A punkto, formulę (I), b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R yra tiesus arba šakotas propilas arba butilas.

4. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1A punkto, formulę (I), b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R yra C₃-C₆-cikloalkilas arba tiesus arba šakotas propilas arba butilas, o A yra tiesiog jungtis, nepakeistas metilenas arba metilenas, pakeistas hidroksiradikalu, -O-Y, arba viena ar dviem metilo grupėmis, ypač tinka tiesiog jungtis arba nepakeistas metilenas.

5. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1A punkto, formulę (I), b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R reikšmės apibrėžtos 1A punkte, ypač tinka C₁-C₄-

alkilas arba C_3 - C_6 -cikloalkilas, o A yra nepakeistas metilenas arba metilenas, pakeistas viena ar dviem metilo grupėmis.

- 5 6. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1B punkto, formulę (I), b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R' yra C_3 - C_6 -cikloalkilas.
- 10 7. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1B punkto, formulę (I), b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R' yra tiesus arba šakotas propilas arba butilas.
- 15 8. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1B punkto, formulę (I), b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R' yra C_3 - C_6 -cikloalkilas arba tiesus arba šakotas propilas arba butilas, o B yra tiesiog jungtis, nepakeistas metilenas arba etilenas, ypač tinka tiesiog jungtis arba nepakeistas metilenas.
- 20 9. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1B punkto, formulę (I), b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R' reikšmės apibrėžtos 1B punkte, o B yra nepakeistas metilenas arba etilenas.
- 25 10. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai pagal 1A punktą:

O,O'-diciklopropilkarbonil(1,2-etilen)bispilokarpatas

30

O,O'-diciklobutilkarbonil(1,2-etilen)bispilokarpatas

35

O,O'-diciklopropilkarbonil(1,3-propilen)bispilokarpatas

- 0,0'-diciklobutilkarbonil(1,3-propilen)bispi-
lokarpatas
- 5 0,0'-diciklopropilkarbonil(2-metil-1,3-propilen)
bispi-
lokarpatas
- 0,0'-diciklopropilkarbonil(2,2-metil-1,3-propilen)
bispi-
lokarpatas
- 10 0,0'-dipropionil(1,3-propilen)bispi-
lokarpatas
- 0,0'-diciklopropilkarbonil(2-hidroksi-1,3-propi-
len)bispi-
lokarpatas
- 15 0,0'-diciklopropilkarbonil(2-ciklopropilkarbonil-
oksi-1,3-propilen)bispi-
lokarpatas
- 0,0'-dipivalil(1,2-etilen)bispi-
lokarpatas
- 20 0,0'-dipivalil(1,3-propilen)bispi-
lokarpatas
- 0,0'-di(1-metilciklopropilkarbonil(1,2-etilen)bis-
pi-
lokarpatas
- 25 0,0'-diciklopentilkarbonil(1,2-etilen)bispi-
lokar-
patas
- 0,0'-diizobutiril(1,2-etilen)bispi-
lokarpatas
- 30 0,0'-dicikloheksilkarbonil(1,2-etilen)bispi-
lokar-
patas
- 0,0'-diciklopentilkarbonil(1,3-propilen)bispi-
lokar-
patas
- 35 0,0'-dicikloheksilkarbonil(1,3-propilen)bispi-
lokar-
patas

O,O'-dibenzoil(1,2-etilen)bispilokarpatas

O,O'-dibenzoil(1,2-propilen)bispilokarpatas.

5 11. Bispilokarpino rūgšties esterų dariniai pagal 1B punktą:

O,O'-sukcinil(diizopropil)bispilokarpatas

10 O,O'-sukcinil(di-t-butyl)bispilokarpatas

O,O'-sukcinil(diciklopropil)bispilokarpatas

15 O,O'-sukcinil(diciklobutil)bispilokarpatas

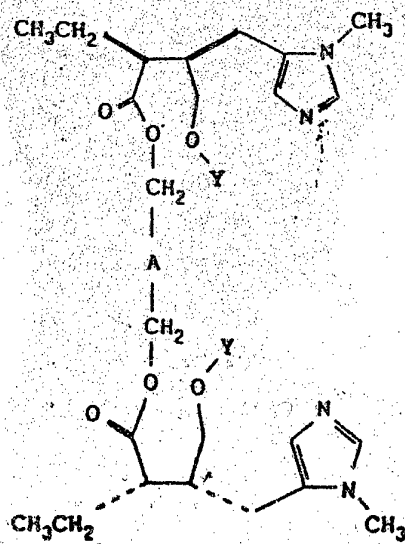
O,O'-glutaril(diizopropil)bispilokarpatas

O,O'-glutaril(di-t-butyl)bispilokarpatas

20 O,O'-glutaril(diciklopropil)bispilokarpatas

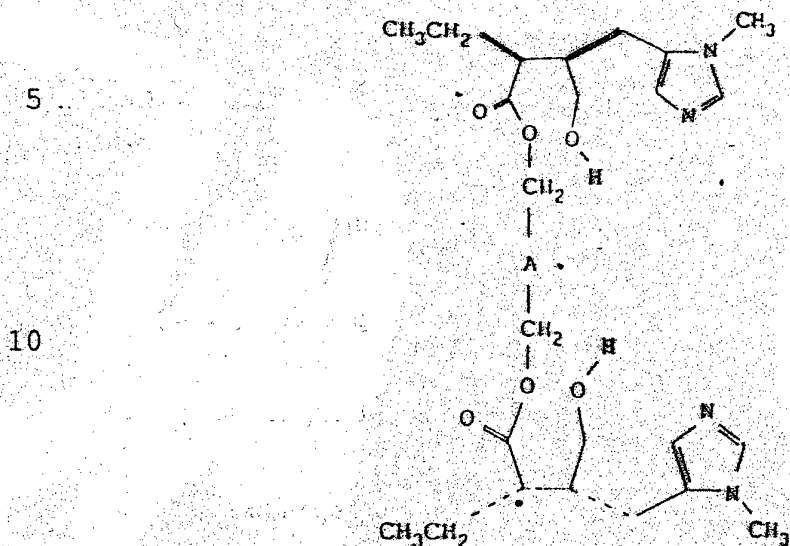
O,O'-glutaril(diciklobutil)bispilokarpatas.

12. Bispilokarpino rūgšties esterų darinių,
25 atitinkančių bet kurį aukščiau pateiktą punktą, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siekiant pagaminti junginį, pagal 1A punktą, turinti formulę



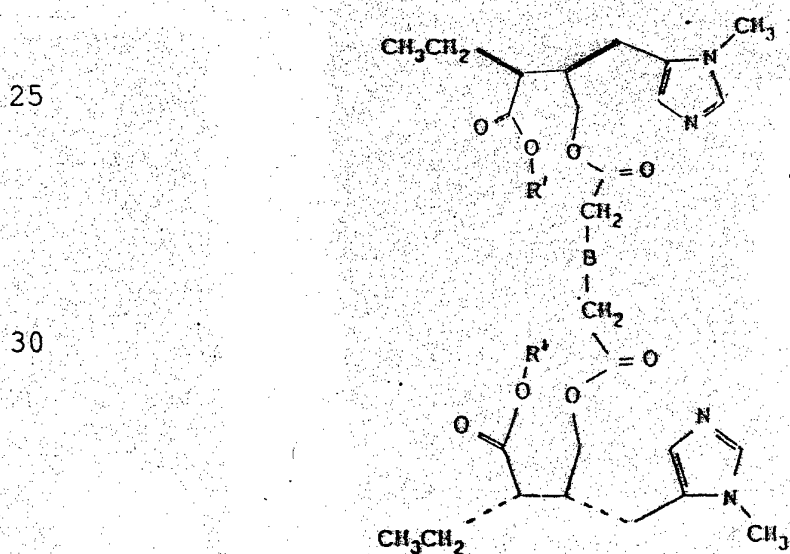
(IA),

kai A ir Y reikšmės apibrėžtos aukščiau 1A punkte, junginį, turintį formulę



kai A turi tas pačias reikšmes kaip ir 1 punkte, veikia rūgštimi, turinčia formulę RCO_2H , arba jos funkciniu dariniu, kai R turi tas pačias reikšmes kaip ir 1A punkte, arba

20 b) siekiant pagaminti junginį, turintį formulę

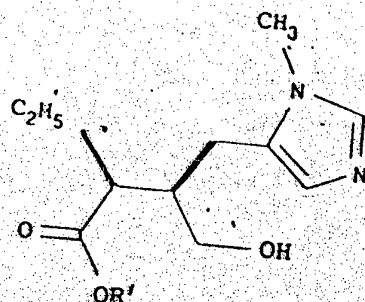


(IB),

kai B ir R' turi reikšmes pateiktas 1B punkte, junginį, turintį formulę

5

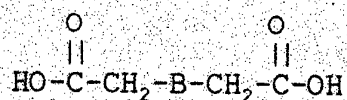
10



(III),

kai R' turi tas pačias reikšmes kaip ir 1B punkte, veikia dikarboksiline rūgštimi, turinčia formulę

15



20

arba jos bifunkciniu dariniu, kai B turi tas pačias reikšmes kaip ir 1B punkte, gauna ir junginį, kuris gali būti paverstas druska, veikiant rūgštimi.

25

13. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje veiklioji medžiaga yra junginys pagal bet kurį iš 1-11 punktų kartu su farmaciniu požiūriu priimtinu nešėju.