

(19)



(10) **LT 3532 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3532**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 233/64,
C07D 405/14,
A61K 31/415**

(21) Paraiškos numeris: **IP577**

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

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **PCT/FI 91/00359, 1991 11 27**

(31,32,33) Prioritetas: **905930, 1990 11 30, FI**

(72) Išradėjas:

**Tomi Jaervinen, FI
Pekka Peura, FI
Pekka Suhonen, FI
Arto Urtti, FI
Hannu Hanhijaervi, FI
Esko Pönjälä, FI**

(73) Patento savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

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

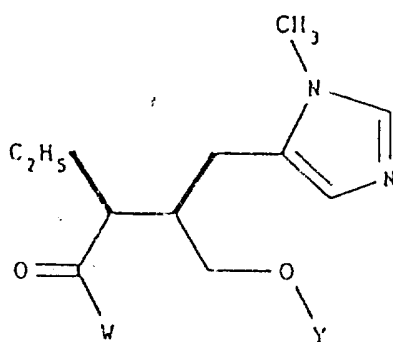
(54) Pavadinimas:

Nauji pilokarpino dariniai ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Šio išradimo tikslas yra farmaciniu požiūriu naudingi bispilokarpino rūgšties esteriai, turintys tokią bendrą formulę:

LT 3532 B



(I),

o taip pat minimų junginių druskos, sudarytos su rūgštimis.

Šiame išradime aprašomi nauji pilokarpino tipo vaistiniai junginiai, kurie naudingi gydant glaukomą: kalbant konkrečiau, šiame išradime aprašomi bispilokarpino rūgšties esteriai, jų gavimo būdai ir aukščiau minėti nauji junginiai, farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra šie nauji junginiai, ir jų panaudojimas.

(+)-Pilokarpinas, (3S-cis)-3-etildihidro-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-(3H)-furanonas yra vaistas, naudojamas glaukomos gydymui, kuris mažina akispūdį, didindamas kameros skysčių nutekėjimą iš akies. Akispūdį mažinantis pilokarpino efektas remiasi tokio vaisto poveikiu: sutraukiamas ciliarinis raumuo, dėl to padidėja priešakinės kameros kampas, sąlygojantis kameros skysčių nutekėjimą, ir palengvėja skysčių 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, tai sukelia nepatogumus. Pilokarpinas taip pat sukelia akies rainelės susitraukimą ir be to gerokai sumažėja akies lėlytė. Be šių reiškinių, kurie medicininiu požiūriu nepageidautini ir pacientui nemalonūs, pilokarpinas gali sukelti ir kitus šalutinius efektus, nesusijusius su akimis. Pavyzdžiui, gali padidėti seilėtekis ir atsirasti bradikardija.

Paprastai glaukoma sergantys pacientai vartoja pilokarpiną vietiškai akių lašų pavidalu. Tuomet akis absorbuoja tik apie 1% pilokarpino dozės, o apie 70% pilokarpino 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 rageną.

5

Pilokarpinas absorbuojamas į akį per rageną. Patekęs į rageną, jis yra 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 vandinę stromą ir ragenos epitelį į priekinės kameros skysčius. Patekęs į kameros skysčius, pilokarpinas lengvai pasiekia 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 vidines akies dalis ir trumpalaikis pilokarpino, skiriamo į akį, 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 veikimo 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.

Naudojant dideles dozes, padidėja pilokarpino kiekis, absorbuojamas į kraują ir kitų šalutinių efektų pavojus.

- 5 Siekiant iverkti aukščiau minėtus trūkumus, susijusius su menka pilokarpino absorbcija, buvo padėta pastangų, kuriant pilokarpino tipo 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.
- 10
- 15

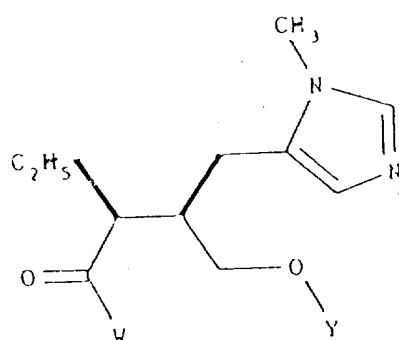
- Iki šiol aprašyti dviejų tipų pilokarpino pirmtakų dariniai, skirti vaistiniam naudojimui. JAV patente Nr. 4,061,722 Bodor aprašo pilokarpino darinius - vaistų pirmtakus ketvirtinių amonio junginių pagrindu. Bundgaard ir kt. paraiškoje EP patentui gauti 0 106 541 aprašo pilokarpino rūgšties diesterius, kuriuos naudojant pasiekama geresnė absorbcija akyje. Minėti pilokarpino rūgšties diesteriai turi kai kurių trūkumų, pavyzdžiui, prastai tirpsta vandenyje ir erzina akį. Be to, diesteriai, lyginant su pačiu pilokarpinu, atpalaiduoja daug nepageidaujamų šalutinių produktų.
- 20
- 25

- 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
- 30
- 35

dariniai atgabena į rageną vieną struktūrinę dalį, atitinkančią dvi pilokarpino molekules, tuo tarpu Bundgaard ir kt. išradime viena struktūrinė dalis atitinka vieną pilokarpino molekulę. Bispilokarpato difuzijos koeficientas ragenos epitelyje yra mažesnis bei Bundgaard junginių, o dar nesuskilę bispilokarpato 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 įmanoma žymiai prailginti pilokarpino veikimą bei sumažinti pikines pilokarpino koncentracijas akyje, o tai yra svarbu, turint omenyje aukščiau minėtus pašalininius 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 vandenilis, C_1-C_{18} -alkilas, C_2-C_{18} -alkenilas, C_2-C_{18} -alkinilas, pakeistas arba nepakeistas C_3-C_7 -cikloalkilas arba C_3-C_7 -cikloalkenilas, pakeistas arba nepakeistas arilas arba žemesnysis alkilarilas, ir W yra radikalas

$-O-A-O-Z-Y'$,

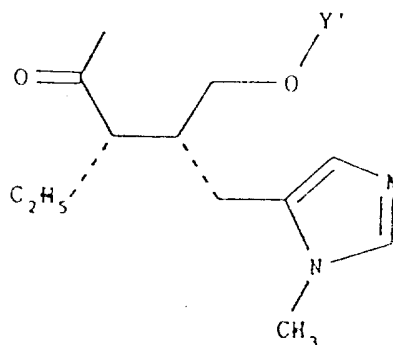
10

kai Y' yra vandenilis arba $-C(=O)-R'$ grupėje, kurioje R' turi R reikšmės, apibrėžtas aukščiau, be to R' ir R gali turėti tas pačias arba skirtingas reikšmes, A gali būti hidroksiradikalu arba apsaugotu hidroksiradikalu, pakeistas C_1-C_{18} -alkilenas, C_2-C_{18} -alkenilenas, C_2-C_{18} -alkinilenas, kurie gali būti pakeisti pakeistais arba nepakeistais C_3-C_7 -cikloalkilu, C_3-C_7 -cikloalkenilu, arilu arba žemesniuojų alkilarilu, arba yra pakeistas arba nepakeistas C_3-C_7 -cikloalkilenas arba C_3-C_7 -cikloalkenilenas arba arilenas, arba A yra aukščiau apibrėžtas alkilenas, alkenilenas arba alkinilenas, turintis savo grandinėje aukščiau apibrėžtus cikloalkilena, cikloalkenilena arba arilena.

25 ir

$-Z-Y'$ yra

30



arba

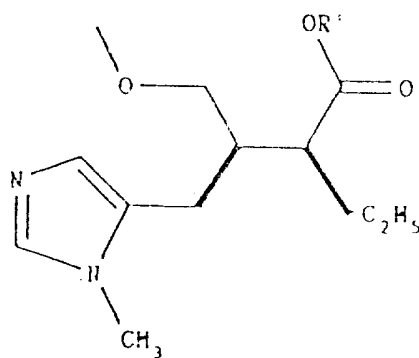
B) W yra-OR, kai R turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, Y
yra

5

kai R' turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, tai B turi
10 aukščiau apibrėžtas A reikšmes, ir

-Z'-OR' yra

15



20

arba

25 C) W ir Y kartu (-W-Y-) yra

30 kai A ir B turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, o Z turi
tą pačią reikšmę kaip grupė -Z-Y', kuri minėta aukš-
čiau, o taip pat minimų junginių druskos, sudarytos su
rūgštimis.

35 Pagal aukščiau minėtą bendrą formulę (I)

C₁-C₁₈-alkilas yra tiesus arba šakotas, labiau tinka žemesnieji alkilai, turintys 1-10 C atomų, ypač tinka 1-4 C atomus turintys alkilai, pavyzdžiui, metilas, etilas, propilas, izopropilas arba butilas, izobutilas, s-butilas arba tret-butilas, arba pentilas, heksilas, heptilas, oktilas, nonilas ir decilas.

C₁-C₁₈-Alkenilai gali būti tiesūs arba šakoti, labiau tinka žemesnieji alkenilai, turintys 2-10 C atomų, ypač tinka 2-4 C atomus turintys alkenilai, pavyzdžiui, etenilas, 1-metiletėnilas, 1-propėnilas, alilas arba 1-, 2-, arba 3-butenilas, 2-metil-2-propėnilas arba 1-, 2-, 3-, arba 4-pentenilas, izopentenilas, 3-metil-2-butenilas, heksenilas, heptėnilas, oktenilas, nonėnilas ar decėnilas. Minėti alkenilai gali būti E- arba Z-formos, gali būti konjuguoti arba nekonjuguoti dienilai, pavyzdžiui, 3,7-dimetil-2,6-oktadienas, trienilai, pavyzdžiui, farnezilas, arba polienilai.

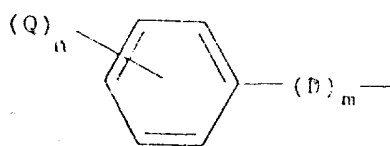
C₁-C₁₈-Alkinilai gali būti tiesūs arba šakoti, labiau tinka žemesnieji alkinilai, turintys 2-10 C atomų, ypač tinka 2-4 C atomus turintys alkinilai, pavyzdžiui, etinilas, 1-propinilas, propargilas arba butinilas, taip pat pentinilas, heksinilas, heptinilas, oktinilas, noninilas arba decinilas. Taip pat čia turimi galvoje konjuguoti arba nekonjuguoti di-, tri- ir poliinilai ir alkeninilai.

Cikloalkilai, cikloalkėnilai, cikloalkėlenai ir cikloalkėnėlenai turi grandinėje atitinkamai 3-7 C atomus ir gali būti nepakeisti arba pakeisti žemesniaisiais alkilais, kurių tarpe labiau tinka alkilai, turintys 1-4 C atomus.

Arilas reiškia pakeistą arba nepakeistą karbociklinį žiedą, pavyzdžiui, fenilą, arba biciklinę nesočią arba iš dalies sočią žiedinę sistemą, pavyzdžiui, naftilą,

idenilą, indanilą, tetrahidronaftilą arba bifenilą ir pan. Pakaitais gali būti žemesnieji alkilai, žemesnieji alkoksiradikalai, nitrogrupė arba halogenai, labiau tinka žemesnieji alkilai ir žemesnieji alkoksiradikalai, turintys 1-4 C atomus.

Monocikliniais arilais ir aralkilais gali būti junginiai, turintys tokią formulę:



15

kurioje

grupės Q nepriklausomai viena nuo kitos gali būti C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkoksigrupė, halogenas arba nitrogrupė, n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 3, m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 1, D yra tiesus arba šakotas C_1 - C_6 -alkilenas arba konjuguotas ar nekonjuguotas C_2 - C_6 -alkilenas arba -alkinilenas. Halogenu gali būti chloras, bromas, fluoras arba jodas.

25

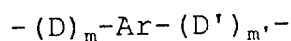
A yra bivalentinis alkilenas, alkenilenas, arba alkinilenas, pavyzdžiui, tiesus arba šakotas bivalentinis radikalas, turintis 1-18 arba 2-18 C atomų atitinkamai, labiau tinka radikalai, turintys 1-10 arba 2-10 C atomų atitinkamai, pavyzdžiui, metilenas, etilenas, propilenas, butilenas, taip pat pentilenas, heksilenas, heptilenas, oktilenas, nonilenas ir decilenas, bei atitinkamos nesočios bivalentinės grupės, kurių grandinėje gali būti tokie aukščiau apibrėžti pakaitai, kaip cikloalkilas, cikloalkenilas, arilas arba aralkilas, arba kurie gali būti pakeisti apsaugotu arba neapsaugotu hidroksilu. Apsaugota hidroksilo grupė gali būti -OR"

arba $-OCOR''$, kur R'' yra C_1-C_4 -alkilas, arilas arba aril- C_1-C_4 -alkilas, kai arilas turi aukščiau apibrėžtas reikšmes.

- 5 A gali būti atitinkamai cikloalkilenas arba cikloalkenilenas, pavyzdžiui, ciklopropilenas, ciklobutilenas, ciklopentilenas, cikloheksilenas arba cikloheptilenas, bei atitinkamos nesočios grupės. Čia paminėtos bivalentinės žiedinės sistemos gali sudaryti dalį
- 10 minėtų alkileninių, alkenileninių ir alkinileninių grupių.

Arilenas kaip toks arba kaip grandinės dalis gali būti pavaizduotas tokia formule:

15



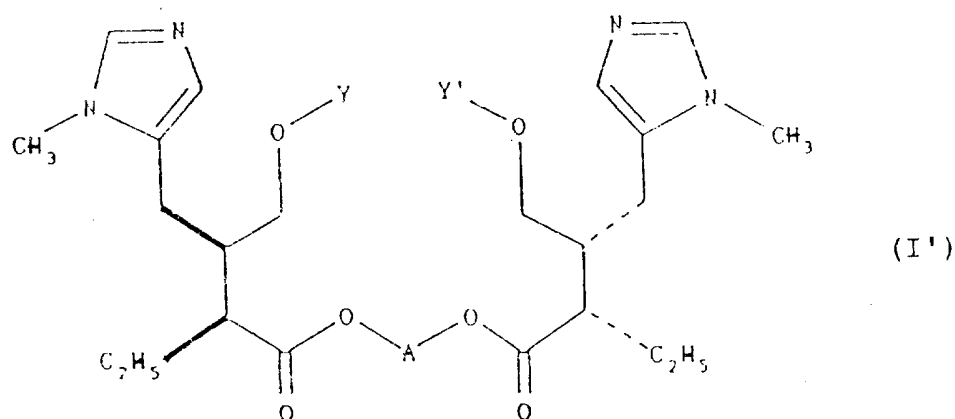
kurioje

- 20 bivalentinis Ar turi aukščiau apibrėžtas reikšmes pakeistai arba nepakeistai arilo grupei, D ir D' gali būti tokios pačios arba skirtingos grupės ir turi aukščiau grupei D apibrėžtas reikšmes, tarp jų ypač tinka metilenas ir etilenas, ir m ir m' yra
- 25 nepriklausomai vienas nuo kito sveiki skaičiai. Labiau tinkami arilenai yra fenilenas ir naftilenas.

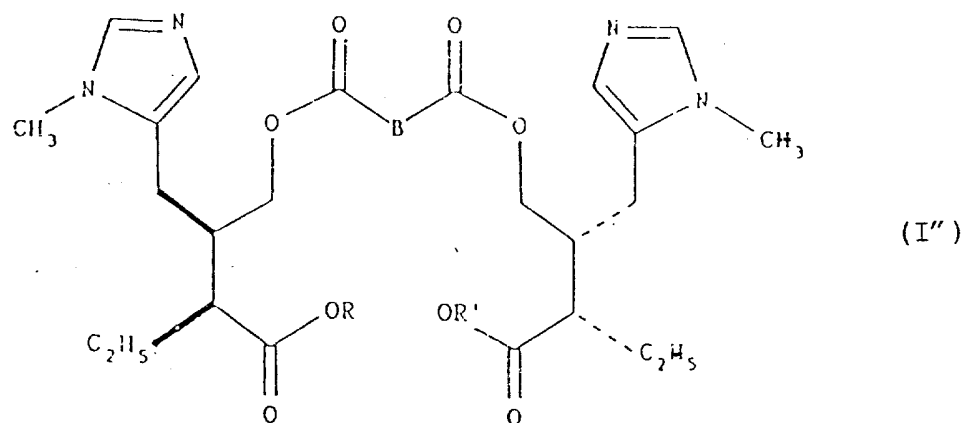
- Junginių, turinčių formulę (I), labiau tinkamos druskos, sudarytos su rūgštimis, yra farmaciniu požiūriu
- 30 priimtinos druskos su netoksiškomis neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis. Tinkamų rūgščių pavyzdžiu gali būti jau minėtos chloro vandenilio rūgštis, bromo vandenilio rūgštis, sieros rūgštis, azoto rūgštis, fosforo rūgštis ir pan., bei organinės rūgštys, pavyzdžiui,
- 35 acto, propiono, stearino, oksalo, malono, gintaro, glutaro, adipino, maleino, fumaro, malo, vyno, citrinos,

askorbino, benzoinė, pamcinė arba sulfoninė rūgštis, pavyzdžiui, mezilo arba tozilo rūgštis.

Šio išradimo junginiai yra pilokarpino rūgšties dimerinių esterių dariniai, t. y. bispilokarpatai, kuriuos galima suskirstyti į tris pagrindinius tipus nuo A) iki C) atitinkamai pagal aukščiau pateiktą bendrą formulę. Bispilokarpatai, atitinkantys pogrupį A), gali būti pavaizduoti formule I':



Bispilokarpatai, atitinkantys pogrupį B), gali būti pavaizduoti formule I'':





15

20

25

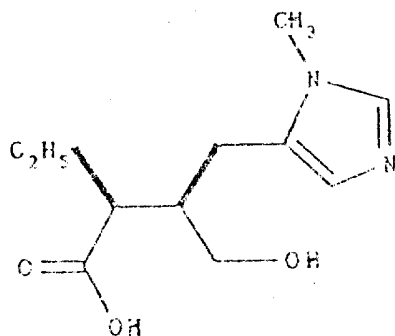
30

35

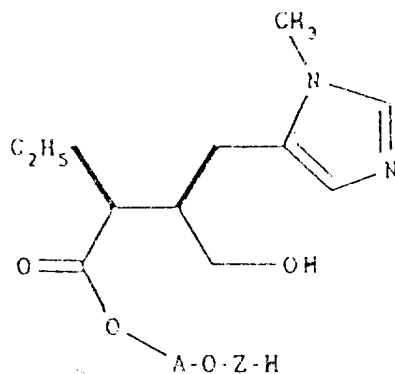
35

Pagal šiame išradime aprašytą būdą, norint pagaminti

a) junginius, turinčius formulę (I'), pilokarpino rūgštis, kurios formulė



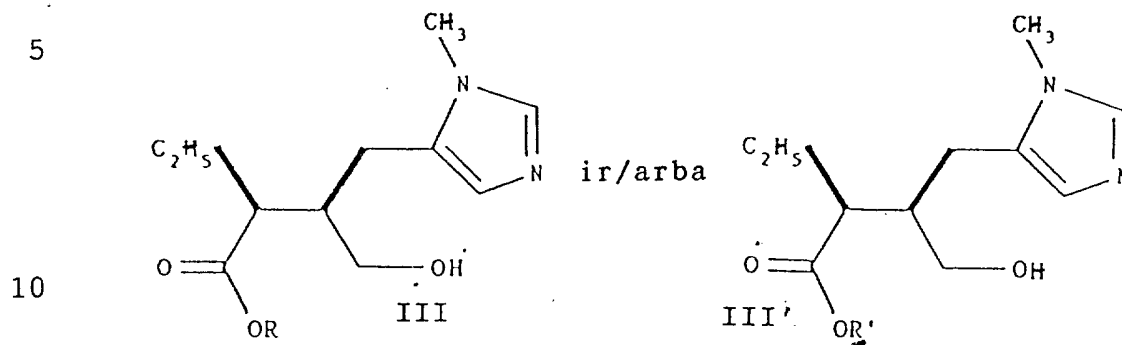
arba jos druska veikiamą junginiu, turinčiu formulę X-A-X', kai X ir X' nepriklausomai vienas nuo kito yra hidroksilas arba išeinanti grupė, pavyzdžiui, halogenas, aciloksi-, arba alkil- arba arilsulfoniloksi- grupė, gaunamas junginys, turintis formulę (II)



(II)

kuris, jei to reikia, gali būti paverstas junginiu, turinčiu formulę (I'), kai Y nėra vandenilis, reaguojant pastarajam su rūgštimi, kurios formulė yra RCOOH, ir po to, jei R skiriasi nuo R', su rūgštimi, kurios formulė yra R'COOH, arba su šių rūgščių funkciniu dariniu. Po to junginį, turintį formulę (I), galima paversti druska, veikiant rūgštimi.

b) junginius, turinčius formulę (I''), junginys, turintis atitinkamai formulę III arba III'

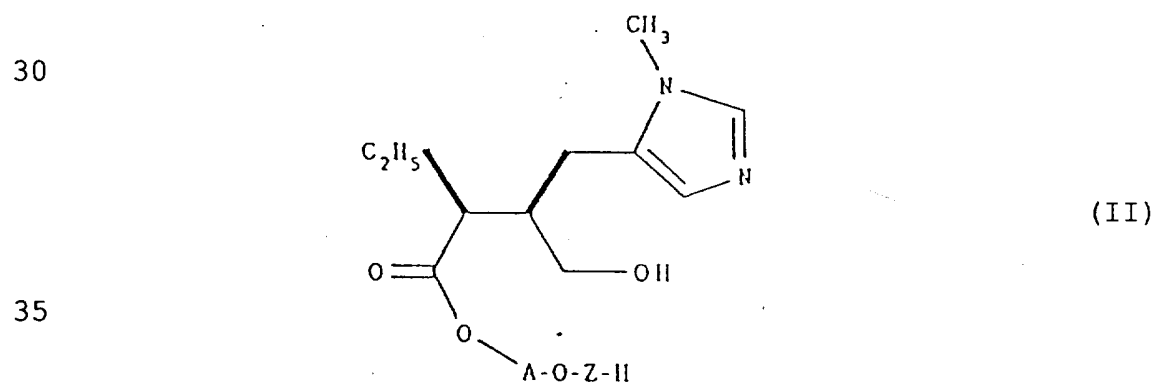


kai R ir R' turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, veikiamas dikarboksiline rūgštimi, kurios formulė yra IV



kurioje B turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, arba su šios rūgšties bifunkciniais dariniais. Gautas junginys, turintis formulę I' gali būti paverstas druska, veikiant rūgštimi, arba

c) junginius, turinčius formulę (I'''), junginys, turintis atitinkamai formulę



kurioje

A ir Z turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, veikiamas dikarboksiline rūgštimi, kurios formulė yra (IV)

5



10 kai B turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, arba su šios rūgšties bifunkciniais dariniais. Gautas junginys, turintis formulę (I'') gali būti paverstas diuska, veikiant rūgštimi.

15 Aukščiau minėtose reakcijose naudojami funkciniai rūgščių dariniai, labiau tinkami yra halogenidai, anhidridai, alkil- arba arilsulfonatai. Kaip reakcijos terpė naudojami tokie tirpikliai kaip angliavandeniliai, halogeninti angliavandeniliai, eteriai, ketonai ir pan.,
 20 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
 25 acetoną, etilmetilketoną ir izobutilmetilketoną, iš eterių - dietilo eterį, diizopropilo eterį, dibutilo eterį ir 1,4-dioksaną. Tarp kitų tinkamų tirpiklių paminėtini dimetilsulfoksidas, dimetilformamidas ir
 30 acetonitrilas.

Reakcijos temperatūra nėra kritinis parametras, tačiau ji gali kisti, pavyzdžiui, nuo -10°C iki tirpiklio virimo temperatūros. Paprastai naudojama kambario temperatūra.
 35

Reakcijos laikas gali kisti plačiu intervalu ir paprastai yra 12-72 valandos, dažniau - apie 24 valandas. Reakcijose tinka naudoti rūgštį surišančius agentus, pavyzdžiui, šarminius metalus ir žemės šarminių metalų karbonatus arba organines bazines. Tinkami metalų karbonatai yra natrio karbonatas ir kalio karbonatas, o tinkamos organinės bazės yra piridinas ir jo homologai, 4-(dimetilamino)piridinas, chinolinas ir jo homologai, N,N-dimetilanilinas ir trialkilaminai, ypač tinka trietilaminas. Minėtos reakcijos gali vykti homogeniniame tirpale arba heterogeninėje sistemoje, pavyzdžiui, PTC sąlygomis.

Šio išradimo junginiuose esterinė jungtis gali sudaryti naudojant žinomus vandenį atskelciančius reagentus, pavyzdžiui, karbodiimidus. Kai kuriais atvejais tinka žinomos esterifikacijos reakcijos, katalizuojamos rūgštimi. Farmacinės kompozicijos pagal šį išradimą gaminamos žinomu būdu, naudojant standartinius nešiklius ir kitus žinomus adjuvantus. Nešikliais gali būti, pavyzdžiui, skysčiai, emulsijos arba suspensijos, arba kremai ir tepalai. Kompozicija gali būti taip pat suformuota kaip kieta farmacinė forma, skirta įterpti į akį. Tinkama skyrimo forma yra, pavyzdžiui, akių lašų tirpalas, į kurio sudėtį įeina tinkamos koncentracijos šio išradimo junginys, pavyzdžiui, 0.1-4%, steriliame 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 pageidaujamą koncentraciją, skiriamas lašinti į akį priklausomai nuo paciento būklės, dažniausiai 1 - 3 kartus per dieną.

ANALIZĖS ATASKAITA

ANALIZĖS METODAI

5 Šio išradimo junginiai analizuojami pagal žemiau pateiktus testus. Pilokarpino diesteriai, žinomi iš EP-O 106 541, analizuojami atitinkamais testais, esant toms pačioms sąlygoms, ir lyginami su bispilokarpatais, aprašytais šiame išradime.

10

1) Junginių stabilumas

Analizuojamų junginių stabilumas buvo tiriamas hidrolizuojant juos buferiuose. Joninė buferių jėga (μ) buvo 15 0.5, pH reikšmės 4.2, 6.0, 7.4 ir 9.0, temperatūra - 37°C, 50°C, 60°C ir 70°C.

Skilimo puslaikiai $T_{1/2}$, apskaičiuoti remiantis skilimo konstanta k , kuri nustatoma kiekvienam tiriamam junginiui ($T_{1/2} = 0.693/k$; $k = 2.303 \times \text{kk}$, kai yra kampinis koeficientas kreivės, iliustruojančios likusio esterio logaritmo priklausomybę nuo laiko) buferiniame tirpale, kurio pH apibrėžta aukščiau, pateikti I Lentelėje (puslaikių reikšmės išmatuotos esant 37°C).

25

I Lentelės duomenys rodo, kad šio išradimo bispilokarpatai stabilesni rūgštiniame tirpale, lyginant su šarminiu, ir nėra mažiau stabilūs už diesterius, aprašytus EP paraiškoje O 106 541.

30

Darinių stabilumas saugant juos įvairiomis sąlygomis, gali būti nustatytas išmatavus skilimo konstantas esant įvairioms temperatūroms, ir apskaičiavus skilimo konstantą k , esant pageidaujamai temperatūrai pagal kreivės lygtį, atitinkančią Arenijaus lygtį (1), kai $\log k$ yra [1/T] funkcija.

35

$$\text{Log } k = \text{Log } A - \frac{E_a}{2.303 R} \times 1/T \quad (1)$$

- 5 Pagal skilimo konstantą (k), gautą esant norimai temperatūrai, gali būti apskaičiuotas "saugojimo ant lentynos" laikas $t_{10\%}$ ($t_{10\%} = 0.104/k$), t.y. laikas, per kurį suskyla 10% vaisto. Pavyzdžiui, galima paminėti, kad O,O' -dipropionil (1,4-ksililen) bispilokarpatui
 10 $t_{10\%}$, esant 4°C, yra beveik 500 dienų.

2) Lipofiliškumas

- 15 Junginių lipofiliškumas buvo nustatytas matuojant junginių pasiskirstymo koeficientą (P), esant pH reikšmei 7.40. Matuojama mišinyje, kuris sudarytas iš 1-oktanolio ir fosfatinio buferio, nustatant tiriamo junginio koncentraciją buferio fazėje HPLC metodu. Labai lipofiliškų junginių pasiskirstymo koeficientai buvo matuojami skystinės chromatografijos būdu (HPLC) atvirkštinėje fazėje (RP) pagal išėjimo laikus (Beckmann 116 siurblys ir 166 UV detektorius; Marathon automatinis sampleris).

- 25 Tiriamų junginių, pilokarpino rūgšties ir išradime aprašytų bispilokarpatų log P reikšmės ir talpumo faktoriai k' , esant 22°C, pateikti Lentelėje I. Iš duomenų matyti, kad išradime aprašyti junginiai yra žymiai lipofiliškesni lyginant su pilokarpinu.

30

3) Fermentinė hidrolizė

- Šiame išradime aprašytų naujų bispilokarpatų ir žinomu pilokarpino rūgšties diesterių fermentinės hidrolizės
 35 puslaikis buvo nustatytas plazmos - buferio mišinyje (80% - 20%), esant 37°C. Tiriamų junginių skilimo konstantos (k), nustatytos iš kreivės, iliustruojančios

likusio diesterio koncentracijos logaritmo priklausomybę nuo laiko, ir puslaikio reikšmės $T_{1/2}$ pateiktos II Lentelėje.

- 5 Iš duomenų matyti, kad tiriamas junginys, veikiamas fermento (esterazės) skyla buferiniame tirpale iki tarpinio O,O'-dihidrobispilokarpato, kuris spontaniškai suyra, esant pH 7.4, iki pilokarpino. Galima daryti išvadą, kad tarpinis bispilokarpatas turi didelę įtaką pilokarpino susidarymo greičiui. Susidaro beveik visas kiekis pilokarpino, nepaisant tarpinio junginio galimybių epimerizuotis.

- 10
15 Susidarančio izopilokarpino kiekis svyruoja nuo 0 iki 10%, taip pat epimerizuojasi ir pilokarpinas, jei hidrolizės laikas yra labai ilgas.

4) Skvarbumas per ragena

- 20 Pilokarpino hidrochlorido ir perspektyviausių (remiantis aukščiau pateiktais testais) vaistų pirmtakų skvarbumas per ragena buvo tiriamas difuzinėje kameroje stebint junginio migraciją iš pateikiančios fazės (epitelio pusės) per ragena į difuzinės kameros priimančią fazę (endotelio pusę).

Tyrimams buvo naudojama triušio akies ragena.

- 30 Difuzijos kameros akceptoriaus pusėje imami mėginiai, kuriuose HPLC metodu nustatomos vaisto pirmtako ir atpalaiduoto vaisto koncentracijos. Taip pat sužinomas vaisto pirmtako skilimo greitis ragenoje.

- 35 II Lentelėje pateikti skvarbumo koeficientai (P_{app} , cm/s), kurie apskaičiuoti iš skvarbumo greičio (mikromol/min), jų santykinė standartinė paklaida bei analizių skaičius.

Rezultatai rodo, kad, naudojant abiejų grupių junginius, galima žymiai pagerinti pilokarpino skvarbumą per rageną ($P_{app} = 2.77 \text{ cm/s} \times 10^{-6}$).

- 5 Rezultatai rodo, kad pilokarpino esteriai skyla ragenoje ir susidaro pilokarpinas, ir kad įmanoma, prijungiant pakaitus prie pilokarpino rūgšties, reguliuoti vaisto pirmtako skvarbumą per rageną ir pilokarpino susidarymo greitį.

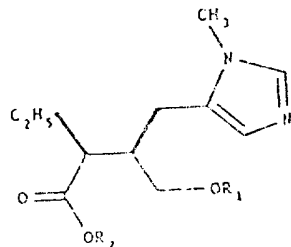
I LENTELE

Junginys	Puslaikiai ivairiuose buferiuose, esant 37°C				Pasiskirstymo Talpumo koefficientas faktorius (22°C)	
	pH 4.20	6.00	7.40	9.00	log p	k'
Pilokarpinas					0.0117 ¹	0.4051

Junginiai il EP 106541

5

10



R ₁	R ₂	T _{1/2} (val)			
acetas	benzilas	7668	3466	547	79
propionilas	benzilas	2179	5335	748	94
valerilas	benzilas	8537	-	1169	303
benzoilas	benzilas	10667	4871	2043	111
acetas	metilciklo- heksilas	2195	1663	503	73
propionilas	" -	-	1507	829	154

Šio išradimo junginiai:

 $T_{1/2}$ (min)

O,O'-dihidro(1,4-ksi- lilen)-bispilokarpatas	2256	137	18	1.9	2.1753 ¹	0.8101
O,O'-dihidro(1,3-ksi- lilen)-bispilokarpatas	2930	167	19	1.1	1.9901 ¹	0.8291
O,O'-dihidro(1,2-ksi- lilen)-bispilokarpatas	1210	201	25	1.4	2.0252 ¹	0.8291
O,O'-dihidro(1,7-hep- tilen)-bispilokarpatas	4909	1792	201	18	2.6743 ¹	1.1266
O,O'-dihidro(1,6-hek- silen)-bispilokarpatas	3759	1509	150	14	1.8360 ¹	0.8924
O,O'-dihidro(1,5-pen- tilen)-bispilokarpatas	4378	1474	125	14	1.5714 ¹	0.7532
O,O'-dihidro(1,4-buti- len)-bispilokarpatas	7206	1136	158	10	1.1627 ¹	0.6582
O,O'-dihidro(1,3-pro- pilen)-bispilokarpatas	4040	618	72	4	0.6830 ¹	0.6139

 $T_{1/2}$ (val)

O,O'-diacetil(1,4-ksi- lilen)-bispilokarpatas	3964	1161	274	34	3.0432 ¹	1.3987
O,O'-dipropionil(1,4- ksililen)bispilokarpatas	2203	1214	400	47	4.0843 ¹	2.3038
O,O'-dibutiril(1,4-ksi- lilen)bispilokarpatas	5993	1114	177	137	5.5604 ²	4.0127
O,O'-divaleril(1,4-ksi- lilen)bispilokarpatas				7	7.0165 ²	7.3861
O,O'-diciklopropil(1,4- ksililen)bispilokarpatas	63323	8445	3545	339	4.2015 ¹	2.4684
O,O'-dibenzoil(1,4-ksi- lilen)bispilokarpatas				8	6.4929 ²	5.9304

O,O'-sukcinil (diben- zil)bispilokarpatas	4761	2546	251	28	5.2038 ²	3.4557
O,O'-glutaril (diben- zil)bispilokarpatas	4187	2198	757	43	5.4093 ²	3.7658
O,O'-adipoil (diben- zil)bispilokarpatas	3141	1647	655	70	5.8242 ²	4.4810
O,O'-fumaroil (diben- zil)bispilokarpatas	834	49	6	0.4	5.7137 ²	4.2785
O,O'-tereftaloil (diben- zil)bispilokarpatas	1581	913	55	38	7.0000 ²	7.3354

¹pasiskirstymo koeficientas nustatytas oktanolio ir bu-
ferio mišinyje

5 ²Log P nustatytas pagal lygtį $\log k' = 0.182 \text{ Log P} - 0.4086$

II LENTELE

Junginys	Skilimo koefi- cientas (k) ir puslaikiai ($T_{1/2}$) plazmoje (80%), 370C k (min^{-1}) $T_{1/2}$ (min)	Skvarbumo koeficien- tas P_{app} ($\text{cm/s} \times 10^{-5}$)	Santyki- nė stan- dartinė paklaida (RSD)	Bandymų skaičius n
Pilokarpinas		0.41	(22.9)	6
Junginiai iš EP 106541				
R_1	R_2			
acetilas	benzilas	0.04353 16	1.17 (14.0)	6
propionilas	benzilas	0.10801 6	1.43 (26.8)	6
valerilas	benzilas	0.07876 9	1.15 (26.4)	6
oktanoilas	benzilas	0.02556 27		
benzoilas	benzilas	0.03800 18	0.87 (23.8)	5
3-chlorben- zoil	benzilas	0.03132 22	0.72 (24.4)	5
acetilas	metilcik- loheksilas	0.00967 72		
propionilas	metilciklo heksilas	0.02957 33	0.13 (29.3)	6
valerilas	metilcik- loheksilas	0.02487 28		
benzoilas	metilcik- loheksilas	0.00599 116		
3-chlorben- zoilas	metilcik- loheksilas	0.00299 231		

Šio išradimo junginiai:

O,O'-diacetil (1,4-ksililen)-bispilokarpatas	0.07370	9	0.93	(33.2)	6
O,O'-dipropionil (1,4-ksililen)bispilokarpatas	0.11837	6	3.05	(14.7)	6
O,O'-dibutiril (1,4-ksililen)bispilokarpatas	0.06149	11	2.15	(34.0)	9
O,O'-divaleril (1,4-ksililen)bispilokarpatas	0.05734	12	1.82	(34.0)	4
O,O'-diciklopropilkarbonil (1,4-ksililen)-bispilokarpatas	0.04998	14	1.58	(34.1)	4
O,O'-dibenzoil (1,4-ksililen)bispilokarpatas	0.00737	94			
O,O'-sukcinil (dibenzil)bispilokarpatas	0.00368	188			
O,O'-glutaril (dibenzil)bispilokarpatas	0.05044	14			
O,O'-adipoil (dibenzil)bispilokarpatas	0.02487	28			
O,O'-fumaroil (dibenzil)bispilokarpatas	0.00415	167			
O,O'-tereftaloil (dibenzil)bispilokarpatas	0.00322	215			

5. Išvada

Išradime aprašyti junginiai pasirodė esą stabilūs vandeniniuose tirpaluose ir todėl tinkami akių lašų gamybai. Taip pat parodyta, kad darinių lipofiliškumas, fermentinės hidrolizės greitis, skvarbumas per ragena ir cheminės tarpinių junginių, susidarančių iš šio išradimo junginių, hidrolizės greitis bei pilokarpino susidarymas akyje yra lengvai reguliuojami keičiant pilokarpino rūgšties pakaitus. Akies esteraziniai fermentai inicijuoja bispilokarpatų hidrolizę iki tarpinių junginių, kurie spontaniškai skyla į pilokarpiną.

Lyginant junginius, aprašytus šiame išradime, su junginiais, aprašytais EP paraiškoje 0 106 541, konstatuota, kad šio išradimo junginiai visais atžvilgiais nėra blogesni už žinomus junginius. Didelis šiame išradime aprašytų junginių pranašumas yra tai, kad išradime aprašyti bispilokarpatai iš vienos bispilokarpato molekulės pateikia dvi pilokarpino molekules, dėl to iš vaisto pirmtako atsiranda santykinai mažiau metabolinių produktų, ypač monokarboksilinių rūgščių, aldehydų ir pan., skaičiuojant vienai pilokarpino molekulei. Sumažinus metabolinių produktų kiekį, galima sumažinti akies dirginimą ir skausmą, susijusį su vaisto naudojimu.

.Naudojant šio išradimo junginius galima išvengti daugelio trūkumų, būdingų gydymui pilokarpinu (menkas biologinis įsisavinimas, šalutiniai sisteminiai efektai ir šalutiniai efektai akyje, dažnas vartojimas, kuri sunkiai pakelia pacientai). Pasižymėdami geresniu skvarbumu per ragena, šio išradimo junginiai gali būti skiriami gerokai mažesnėmis dozėmis ir mažiau kartų per dieną, todėl sumažėja šalutinis poveikis, pagerėja pacientų tolerancija ir glaukoma sergančių pacientų gydymas vaistais tampa efektyvesnis.

Tolesni pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą, tačiau neapriboja jo apimties.

NAUDOJAMA APARATŪRA

5

Lydimosi taško nustatymas: Reichert Thermovar aparatas;
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 jonizato-
riuje:

15

elektrono energija: 70 eV (jei nenurodyta kitaip)

jonizacijos srovė: 500 mikroamperų

jonizacijos kameros temperatūra: 150°C

pavyzdžio laikiklio temperatūra nuo 30°C iki 150°C

20

per 2-5 minutes

skiriamaoji galia: 10000;

Mass-spektrometras su terminiu įpurškimu: VG terminis
įpurškimas/plazmos įpurškimas

25

VG Trio-2 quadropole

• Siurblys Beckmann 112

Testavimo sąlygos jonizuojant terminiu įpurškimu:

30

optimizuojamos kasdien;

BMR-spektrometras: Bruker AC 250/Aspect 3000

¹H/¹³C 5 mm dvigubas mėginys

CD₃ OD 20 mg/ml

35

cheminiai poslinkiai, m.d. (tetrametilsilanas = 0)

1 Pavyzdys

O,O'-dihidro(1,4-ksililen)bispilokarpatas

5 (Formulė I': $Y=Y' = H$; A = 1,4 -ksililenas)

a) Pilokarpino rūgšties natrio druska

10 Distiliuotame vandenyje (4 ml) tirpinamas pilokarpino
hidrochloridas (3.92 g; 16.00 mmol) ir tirpalas atšal-
domas 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.
15 Neutralizavus natrio šarmo perteklių su 5 ml 1 M HCl,
tirpalas nugarinamas esant sumažintam slėgiui. Liekana
tirpinama 60 ml absoliutaus alkoholio ir maišoma 10 mi-
nučių esant 60°C. Atšaldoma iki 4°C ir nufiltruojamas
neištirpęs NaCl. Filtratas nugarinamas esant sumažintam
slėgiui, gaunama 3.93 g natrio pilokarpato - baltos,
20 labai higroskopiškos medžiagos.

b) O,O'-dihidro(1,4-ksililen)bispilokarpatas

25 Į tirpalą, kuriame yra 8.00 mmol (1987 mg) pilokarpino
rūgšties natrio druskos ir 60 ml dimetilsulfoksido, per
valandą sulašinama 3.00 mmol alfa,alfa'-dichlor-p-ksi-
lolo (524 mg), ištirpinto dimetilsulfoksido. Tirpalas
maišomas kambario temperatūroje 48-72 valandas ir išpi-
lamos į 100 ml distiliuoto vandens. Mišinys ekstrahuo-
30 jamas chloroformu (2x100 ml). Sujungti chloroformo eks-
traktai plaunami 100 ml distiliuoto vandens, 100 ml 2%
natrio bikarbonato tirpalu ir 100 ml distiliuoto van-
dens. Chloroformo ekstraktai džiovinami virš magnio
sulfato ir chloroformas nugarinamas esant sumažintam
35 slėgiui, gautas bispilokarpatas kristalinamas iš chlo-
roformo ir petrolio eterio mišinio, gaunama 770 mg
(1.39 mmol) pavadinime nurodyto junginio.

L.t. = 170-171°C

pK_a = 6.25

5 k' = 0.8101

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): [M⁺]
piko nėra, 208 (19%), 207 (6%), 96 (42%), 95 (100%).

10 HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 555 [M+1] (12%), 417 (3%), 384 (4%), 347 (46%), 267 (10%), 250 (5%), 209 (100%).

15 BMR: δ: 7.47 pls 2H, 7.39 s 4H, 6.69 pls 2H, 5.09 s 4H,
3.51 m 4H, 3.48 s 6H, 2.65 m 2H, 2.53 m 2H, 2.42 m 2H,
1.97 m 2H, 1.67 m 4H, 0.84 t 6H.

2 Pavyzdys

20 O,O'-dihidro(1,3-ksililen)bispilokarpatas

(Formulė I': Y=Y' = H; A = 1,3-ksililenas)

25 Junginys susintetintas iš pilokarpino natrio druskos
(1287 mg; 5.18 mmol) ir alfa,alfa'-dibrom-m-ksilolo
(342 mg; 1,30 mmol) pagal metodiką, aprašytą 1 pav.
Gautas bispilokarpatas kristalinamas iš etilo acetato
ir eterio mišinio. Išeiga 380 mg (0.69 mmol).

30 L.t. = 116-117°C

pK_a = 6.30

k' = 0.8291

35

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): [M⁺]
piko nėra, 209 (11%), 208 (38%), 96 (44%), 95 (100%).

HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 555 [M+1] (7%), 417 (7%), 385 (8%), 347 (46%), 267 (9%), 250 (10%), 209 (100%).

5 BMR: δ : 7.47 pls 2H, 7.44 pls 1H, 7.35 m 3H, 6.70 pls 2H, 5.09 pls 4H, 3.52 m 4H, 3.48 s 6H, 2.66 m 2H, 2.52 m 2H, 2.43 m 2H, 1.97 m 2H, 1.67 m 4H, 0.85 t 6H.

3 Pavyzdys

10

O,O'-dihidro(1,2-ksililen)bispilokarpatas

(Formulė I': Y=Y' = H; A = 1,2-ksililenas)

15 Junginys susintetintas iš pilokarpino natrio druskos (1166 mg; 4.70 mmol) ir alfa,alfa'-dibrom-o-ksilolo (310 mg; 1.18 mmol) pagal metodiką, aprašytą 1 pav. Gautas bispilokarpatas kristalinamas iš etilo acetato ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 380 mg (0.69 mmol).

20

L.t. = 62-64°C

pK_a = 6.30

25 k' = 0.8291

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): [M⁺] piko nėra, 208 (12%), 96 (19%), 95 (100%).

30 HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 555 [M+1] (11%), 417 (7%), 385 (8%), 347 (46%), 267 (9%), 250 (14%), 209 (100%).

35 BMR: δ : 7.47 pls 2H, 7.34 m 4H, 6.70 pls 2H, 5.24 s 4H, 3.52 m 4H, 3.48 s 6H, 2.66 m 2H, 2.53 m 2H, 2.42 m 2H, 1.97 m 2H, 1.67 m 4H, 0.85 t 6H.

4 Pavyzdys

O,O'-dihidro(1,7-heptilen)bispilokarpatas

5 (Formulė I': $Y=Y' = H$; $A = 1,7$ -heptilenas)

Junginys susintetintas iš pilokarpino natrio druskos (1994 mg; 8.03 mmol) ir 1,7-dibromheptano (518 mg; 2.01 mmol) pagal metodiką, aprašytą 1 pav. Gautas
10 bispilokarpatas kristalinamas iš chloroformo ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 1050 mg (1.91 mmol).

L.t. = 117-120°C

15 $pK_a = 6.30$

$k' = 1.1266$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 203 (16%),
20 96 (2%), 95 (100%).

HPLC-MS (terminis įpurškinimas): m/e (santykinis intensyvumas): 549 [M+1] (4%), 341 (16%), 267 (7%), 250 (5%),
25 209 (100%).

BMR: δ : 7.50 pls 2H, 6.73 pls 2H, 4.05 t 4H, 3.59 s 6H, 3.53 m 4H, 2.72 m 2H, 2.50 m 2H, 2.47 m 2H, 1.99 m 2H, 1.68 m 4H, 1.64 plm 8H, 1.37 m 2H, 0.88 t 6H.

30 5 Pavyzdys

O,O'-dihidro(1,6-heksilen)bispilokarpatas

(Formulė I': $Y=Y' = H$; $A = 1,6$ -heksilenas)

35

Junginys susintetintas iš pilokarpino natrio druskos (1353 mg; 5.45 mmol) ir 1,6-dibromheksano (499 mg;

2.04 mmol) pagal metodiką, aprašytą 1 pav. Gautas bispilokarpatas kristalinamas iš chloroformo ir petrolio eterio mišinio.

5 Išeiga 717 mg (1.34 mmol).

L.t. = 117-118°C

pK_a = 6.30

10

k' = 0.8924

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): [M⁺] piko nėra, 208 (16%), 96 (24%), 95 (100%).

15

HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 535 [M+1] (5%), 327 (26%), 267 (13%), 250 (7%), 209 (100%).

20

BMR: δ: 7.49 pls 2H, 6.73 pls 2H, 4.05 t 4H, 3.60 s 6H, 3.53 m 4H, 2.72 m 2H, 2.51 m 2H, 2.47 m 2H, 1.99 m 2H, 1.67 m 4H, 1.65 plm 8H, 1.41 m 2H, 0.88 t 6H.

6 Pavyzdys

25

O,O'-dihidro(1,5-pentilen)bispilokarpatas

(Formulė I': Y=Y' = H; A = 1,5-pentilenas)

30

Junginys susintetintas iš pilokarpino natrio druskos (1051 mg; 4.23 mmol) ir 1,5-dibrompentano (244 mg; 1.06 mmol) pagal metodiką, aprašytą 1 pav. Gautas bispilokarpatas kristalinamas iš etilo acetato ir petrolio eterio mišinio.

35

Išeiga 395 mg (0.75 mmol).

L.t. = 84-87°C

$pK_a = 6.30$

5 $k' = 0.7532$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 209 (8%), 208 (9%), 96 (27%), 95 (100%).

10 HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 521 [M+1] (15%), 417 (6%), 351 (9%), 313 (73%), 267 (11%), 250 (12%), 209 (100%).

BMR: δ : 7.50 pls 2H, 6.73 pls 2H, 4.07 t 4H, 3.60 s 6H.
15 3.55 m 4H, 2.73 m 2H, 2.52 m 2H, 2.48 m 2H, 1.99 m 2H, 1.68 m 4H, 1.64 m 4H, 1.52 m 2H, 0.89 t 6H.

7 Pavyzdys

20 O,O'-dihidro(1,4-butilen)bispilokarpatas

(Formulė I': Y=Y' = H; A = 1,4-butilenas)

Junginys susintetintas iš pilokarpino natrio druskos
25 (1069 mg; 4.31 mmol) ir 1,4-dibrombutano (233 mg; 1.08 mmol) pagal metodiką, aprašytą 1 pav. Gautas bispilokarpatas kristalinamas iš chloroformo, eterio ir etilo acetato mišinio. Išeiga 185 mg (0.37 mmol).

30 L.t. = 127-129°C

$pK_a = 6.35$

$k'; = 0.6582$

35

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 299 (21%), 267 (11%), 209 (20%), 208 (7%), 139 (49%), 96 (39%), 95 (100%).

5 HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 507 [M+1] (18%), 417 (6%), 337 (6%), 299 (66%), 267 (11%), 250 (11%), 209 (100%).

10 BMR: δ : 7.50 pls 2H, 6.73 pls 2H, 4.08 t 4H, 3.60 s 6H, 3.54 m 4H, 2.73 m 2H, 2.52 m 2H, 2.47 m 2H, 2.00 m 2H, 1.81 m 4H, 1.64 m 4H, 0.89 t 6H.

8 Pavyzdys

15 **O,O'-dihidro(1,3-propilen)bispilokarpatas**

(Formulė I': Y=Y' = H; A = 1,3-propilenas)

20 Junginys susintetintas iš pilokarpino natrio druskos (1021 mg; 4.11 mmol) ir 1,3-dibrombutano (208 mg; 1.03 mmol) pagal metodiką, aprašytą 1 pav. Gautas bispilokarpatas kristalinamas iš etilo acetato ir eterio mišinio. Išeiga 330 mg (0.70 mmol).

25 L.t. = 71-73°C

pK_a = 6.40

k' = 0.6139

30

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 303 (4%), 209 (46%), 208 (15%), 96 (27%), 95 (100%).

35 HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 493 [M+1] (25%), 417 (7%), 323 (9%), 285 (73%), 267 (9%), 250 (10%), 209 (100%).

BMR: δ : 7.50 pls 2H, 6.72 pls 2H, 4.19 t 4H, 3.60 s 6H, 3.54 m 4H, 2.72 m 2H, 2.53 m 2H, 2.49 m 2H, 1.99 m 2H, 2.08 kv 2H, 1.68 m 4H, 0.89 t 6H.

5 9 Pavyzdys

O,O'-Diacetil(1,4-ksililen)bispiłokarpatas

(Formulė I': Y=Y' = acetilas; A = 1,4 -ksililenas, fumaratas)

I mišinį, kuriame yra 679 mg (1.22 mmol) O,O'-dihidro(1,4-ksililen)bispiłokarpato (žr. 1 pav.) ir 2026 mg kalio karbonato (14.66 mmol) toluole (150 ml), sulašinama 767 mg (9.77 mmol) acetilo chlorido per 30-40 valandų. Mišinys maišomas 40-72 valandas. I reakcijos mišinį pridedama 2% natrio bikarbonato tirpalo (150 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Sluoksniai atskiriami ir tolueno fazė du kartus plaunama vandeniu (2x150 ml), džiovinama virš kalcio sulfato (30 min) ir nugarinama esant sumažintam slėgiui, gaunamas O,O'-diacetil(1,4-ksililen)bispiłokarpatas (laisva bazė, alyva, 780 mg, 1.22 mmol). Alyva ištirpinama toluene (20 ml) ir pridedamas fumaro rūgštis (425 mg, 3.66 mmol) tirpalas 2-propanolyje (10 ml). Druska išsodinama petrolio eteriu.

Mišinys paliekamas per naktį, po to O,O'-diacetil(1,4-ksililen)bispiłokarpatas nufiltruojamas, gaunama 750 mg (0.76 mmol) fumarato.

$$n_d^{20} = 1.5230 \text{ (laisva bazė)}$$

$$L.t. = 58-60^\circ\text{C}$$

$$pK_a = 6.03$$

$k' = 1.3987$

HR-MS spektras: m/e (santykiniis intensyvumas): 638 [M^+] (5%), 565 (3%), 458 (22%), 443 (19%), 387 (24%), 208 (21%), 207 (45%), 96 (20%), 95 (100%).

HR-MS = molekulinė masė = 638.32739 (išmatuota)

638.33156 (apskaičiuota)

10

HPLC-MS (terminis išpurškimas): m/e (santykiniis intensyvumas): 677 (35%), 661 (21%), 639 [$M+1$] (100%), 469 (13%), 431 (50%), 389 (37%), 209 (55%).

15

BMR: δ : 8.46 pls 2H, 7.41 s 4H, 7.19 pls 2H, 6.71 (fum.), 5.15 m 4H, 4.06 m 4H, 3.71 s 6H, 2.71 m 4H, 2.56 m 2H, 2.36 m 2H, 2.00 s 6H, 1.69 m 4H, 0.86 t 6H.

10 Pavyzdys

20

O,O'-Dipropionil(1,4-ksililen)bispiilokarpatas

(Formulė I': Y=Y'= propionilas; A = 1,4-ksililenas; fumaratas)

25

Junginys buvo susintetintas iš O,O'-dihidro(1,4-ksililen)bispiilokarpato (473 mg; 0.85 mmol) (žr. 1 pav.) ir propionilo chlorido (631 mg; 6.82 mmol) pagal metodiką, aprašytą pav. 9. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, tolueno ir petrolio eterio mišinio. Išėiga 730 mg (0.72 mmol).

30

$n_d^{20} = 1.5205$ (laisva bazė)

35

L.t. = 86-89°C

$pK_a = 5.80$

$$k' = 2.3038$$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 666 [M^+]
 (5%), 472 (53%), 457 (45%), 401 (58%), 209 (14%), 208
 5 (13%), 207 (34%), 96 (43%), 95 (100%).

HR-MS = molekulinė masė = 666.35667 (išmatuota)
 666.36296 (apskaičiuota)

10 HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensy-
 vumas): 705 (46%), 689 (22%), 667 [$M+1$] (100%), 459
 (18%), 404 (11%), 351 (41%), 209 (80%).

15 BMR: δ : 8.39 pls 2H, 7.41 s 4H, 7.15 pls 2H, 6.72 (fum),
 5.15 m 4H, 4.07 m 4H, 3.69 s 6H, 2.71 m 4H, 2.55 m 2H,
 2.36 m 2H, 2.30 kv 4H, 1.69 m 4H, 1.08 t 6H, 0.86 t 6H.

11 Pavyzdys

20 O,O'-Dibutiril(1,4-ksililen)bispilokarpatas

(Formulė I': Y=Y'= butirilas; A = 1,4 -ksililenas; fu-
 maratas)

25 Junginys buvo susintetintas iš O,O'-dihidro(1,4-ksili-
 len)bispilokarpato (431 mg; 0.78 mmol) (žr. 1 pav.) ir
 butirilo chlorido (663 mg; 6.22 mmol) pagal metodiką,
 aprašytą pav. 9. Junginys kristalinamas iš 2-propa-
 nolio, toluolo ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 800 mg
 30 (0.77 mmol).

$$n_d^{20} = 1.5070 \text{ (laisva bazė)}$$

$$L.t. = 90-92^\circ\text{C}$$

35

$$pK_a = 6.00$$

$k' = 4.0127$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 694 [M^+] (3%), 486 (26%), 471 (14%), 415 (17%), 209 (15%), 208 (20%), 207 (37%), 96 (26%), 95 (100%).

HR-MS = molekulinė masė = 694.39378 (išmatuota)
694.39415 (apskaičiuota)

10 HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas); 732 (77%), 717 (36%), 695 [$M+1$] (100%), 525 (9%), 487 (13%), 455 (7%), 417 (14%), 297 (7%), 209 (28%).

15 BMR: δ : 8.51 pls 2H, 7.41 s 4H, 7.21 pls 2H, 6.71 (fum.), 5.15 m 4H, 4.07 m 4H, 3.72 s 6H, 2.72 m 4H, 2.55 m 2H, 2.36 m 2H, 2.27 t 4H, 1.69 m 4H, 1.59 m 4H, 0.91 t 6H, 0.86 t 6H.

20 12 Pavyzdys

O,O'-Divaleril(1,4-ksililen)bispilokarpatas

25 (Formulė I': Y=Y' = valerilas; A = 1,4-ksililenas; fumaratas)

30 Junginys buvo susintetintas iš O,O'-dihidro(1,4-ksililen)bispilokarpato (395 mg; 0.71 mmol) (žr. 1 pav.) ir butirilo chlorido (685 mg; 5.68 mmol) pagal metodiką, aprašytą 9 pav. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, tolueno ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 567 mg (0.53 mmol).

35 $n_d^{20} = 1.5080$ (laisva bazė)

L.t. = 84-86°C

$pK_a = 6.00$

$k' = 7.3861$

5 HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 722 [M^+] (9%), 500 (60%), 485 (31%), 429 (41%), 209 (14%), 208 (17%), 207 (34%), 96 (46%), 95 (100%).

HR-MS = molekulinė masė = 722.42308 (išmatuota)
10 722.42546 (apskaičiuota)

HPLC-MC (terminis ipurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 761 (86%), 745 (33%), 723 [$M+1$] (100%), 431 (16%), 362 (9%), 209 (35%).

15 BMR: δ : 8.35 pls 2H, 7.41 s 4H, 7.13 pls 2H, 6.72 (fum.), 5.15 m 4H, 4.07 m 4H, 3.69 s 6H, 2.70 m 4H, 2.55 m 2H, 2.36 m 2H, 2.29 t 4H, 1.69 m 4H, 1.55 m 4H, 1.33 m 4H, 0.91 t 6H, 0.86 t 6H.

20

13 Pavyzdys

O,O'-Diciklopropilkarbonil(1,4-ksililen)bispilokarpatas

25 (Formulė I': $Y=Y' =$ ciklopropilkarbonilas; $A =$ 1,4-ksililenas; fumaratas)

30 Junginys buvo susintetintas iš O,O'-dihidro(1,4-ksililen)bispilokarpato (547 mg; 0.99 mmol) (žr. 1 pav.) ir ciklopropilkarbonilo chlorido (788 mg; 7.92 mmol) pagal metodiką, aprašytą 9 pav. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, toluolo ir petrolic eterio mišinio. Išeiga 843 mg (0.81 mmol).

35 $n_D^{20} = 1.5290$ (laisva bazė)

L.t. = 73-75°C

$$pK_a = 6.00$$

$$k' = 2.4684$$

5 HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 690 [M^+] (5%), 484 (36%), 469 (19%), 413 (30%), 209 (7%), 208 (16%), 207 (46%), 96 (30%), 95 (100%).

10 HR-MS = molekulinė masė = 690.36014 (išmatuota)
690.36286 (apskaičiuota)

15 HPLC-MS (terminis ipurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 728 (89%), 713 (42%), 691 [$M+1$] (100%), 623 (12%), 521 (23%), 480 (30%), 453 (32%), 415 (46%), 209 (73%).

20 BMR: δ : 8.55 pls 2H, 7.41 s 4H, 7.24 pls 2H, 6.71 (fum.), 5.16 m 4H, 4.08 m 4H, 3.73 s 6H, 2.74 m 4H, 2.57 m 2H, 2.38 m 2H, 1.70 m 4H, 1.69 m 2H, 0.87 t 6H, 0.86 m 8H.

14 Pavyzdys

O,O'-Dibenzoil(1,4-ksililen)bispilokarpatas

25 (Formulė I': Y=Y' = benzoilas; A = 1,4-ksililenas; fumaratas)

30 Junginys buvo susintetintas iš O,O'-dihidro(1,4-ksililen)bispilokarpato (486 mg; 0.88 mmol) (žr. 1 pav.) ir ciklopropilkarbonilo chlorido (990 mg; 7.04 mmol) pagal metodiką, aprašytą 9 pav. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, toluolo ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 464 mg (0.42 mmol).

35 $n_d^{20} = 1.5605$ (laisva bazė)

L.t. = 72-75°C

$pK_a = 5.80$

5 $k' = 5.9304$

HR-MS spektras: m/e (santykiniis intensyvumas): 762 [M^+] (1%), 243 (10%), 208 (15%), 207 (38%), 96 (26%), 95 (100%).

10

HR-MS = molekulinė masė = 762.36774 (išmatuota)
762.36286 (apskaičiuota)

15

HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykiniis intensyvumas): 785 (28%), 763 [$M+1$] (100%), 593 (16%), 555 (21%), 489 (7%), 451 (8%), 209 (42%).

20

BMR: δ : 8.41 pls 2H, 7.93 m 4H, 7.60 m 2H, 7.46 m 4H, 7.32 s 4H, 7.20 pls 2H, 6.71 (fum.), 5.07 m 4H, 4.32 m 4H, 3.71 s 6H, 2.82 m 4H, 2.65 m 2H, 2.53 m 2H, 1.75 m 4H, 0.89 t 6H.

15 Pavyzdys

25

O,O'-Adipoil (dibenzil)bispilokarpatas

(Formulė I'': $R=R' =$ benzilas; B = 1,4-butilenas; fumaratas)

30

Į tirpalą, kuriame yra 7.78 mmol (1932 mg) pilokarpino rūgšties natrio druskos, kurios sintezė aprašyta 1 pav., ir 60 ml dimetilsulfoksido, per vieną valandą pridedama 7.78 mmol benzilo chlorido (985 mg). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 48-72 valandas ir išpilamas į 100 ml distiliuoto vandens. Mišinys ekstrahuojamas etilo acetatu (2x100 ml). Sujungti etilo acetato ekstraktai plaunami 150 ml distiliuoto vandens,

35

- 150 ml 2% natrio bikarbonato tirpalo ir 150 ml distiliuoto vandens. Etilo acetato ekstraktai džiovinami virš kalcio sulfato ir etilo acetatas nugarinamas esant sumažintam slėgiui. Gaunamas pilokarpino rūgšties benzilo esteris. Esteris perkristalinamas iš chloroformo ir petrolio eterio mišinio, gaunama 1125 mg (5.56 mmol) esterio.

L.t. = 101-104°C

10

$pK_a = 6.50$

$k' = 0.7658$

- 15 HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 208 (15%), 96 (45%), 95 (100%).

HR-MS = molekulinė masė = M^+ piko nėra

- 20 HPLC-MC (terminis ipurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 317 [M+1] (51%), 209 (100%).

- 25 BMR: δ : 7.47 pls 1H, 7.33 m 5H, 6.69 pls 1H, 5.10 s 2H, 3.52 m 2H, 3.47 s 3H, 2.70 m 1H, 2.52 m 1H, 2.45 m 1H, 1.98 m 1H, 1.70 m 2H, 0.86 t 3H.

- Į mišinį, kuriame yra 406 mg (1.28 mmol) pilokarpino rūgšties benzilo esterio ir 553 mg kalio karbonato (3.00 mmol) toluole (40 ml), per maždaug 24 valandas sulašinama adipoilo chlorido (108 mg 0.59 mmol). Mišinys maišomas 48 valandas kambario temperatūroje. Į reakcijos mišinį pridedama 2% natrio bikarbonato tirpalo (40 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Sluoksniai atskiriami ir toluolo fazė du kartus plaunama vandeniu (2x50 ml), džiovinama virš kalcio sulfato (30 min) ir nugarinama esant sumažintam slėgiui, gaunamas O,O'-adipoil(dibenzil)bispilokarpatas

(laisva bazė, alyva, 324 mg, 0.44 mmol). Alyva ištirpinama toluole (15 ml) ir pridedamas fumaro rūgštis (153 mg, 1.32 mmol) tirpalas 2-propanolyje (5 ml). Druska išsodinama petrolio eteriu. Mišinys paliekamas per naktį, gaunamas O,O'-adipoil(dibenzil)bispilokarpato fumaratas (327 mg, 0.30 mmol).

$$n_d^{20} = 1.5340 \text{ (laisva bazė)}$$

10 L.t. = 98-100°C

$$pK_a = 6.00$$

$$k' = 4.4810$$

15

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 742 [M^+] (5%), 741 (8%), 629 (39%), 625 (52%), 536 (75%), 535 (100%), 459 (69%), 445 (43%), 357 (33%), 299 (45%), 209 (55%), 207 (64%), 95 (69%), 91 (56%).

20

HR-MS = molekulinė masė = 742.390380 (išmatuota)
742.394150 (apskaičiuota)

HPLC-MS (terminis ipurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 780 (75%), 765 (28%), 743 [$M+1$] (100%), 480 (8%), 445 (10%), 317 (23%), 209 (26%).

25

BMR: δ : 8.36 pls 2H, 7.35 m 10H, 7.14 pls 2H, 6.72 (fum.), 5.14 m 4H, 4.07 m 4H, 3.65 s 6H, 2.68 m 4H, 2.54 m 2H, 2.34 m 2H, 2.30 t 4H, 1.69 m 4H, 1.59 t 4H, 0.87 t 6H.

30

16 Pavyzdys

O,O'-Glutaril (dibenzil)bispilokarpatas

35

(Formulė I'': R=R'=benzilas; B = 1,3-propilenas; fumaratas)

Junginys buvo susintetintas iš pilokarpino rūgšties benzilo esterio (633 mg; 2.00 mmol) ir glutarilo chlorido (135 mg; 0.80 mmol) pagal metodiką, aprašytą 15 pav. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, toluolo ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 477 mg (0.44 mmol).

$$n_d^{20} = 1.5330 \text{ (laisva bazė)}$$

$$L.t. = 55-58^{\circ}\text{C}$$

$$pK_a = 6.00$$

$$k' = 3.7658$$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 728 [M^+] (0.15%), 419 (8%), 343 (16%), 209 (12%), 208 (14%), 207 (45%), 96 (31%), 95 (76%), 91 (100%).

HR-MS = molekulinė masė = 728.3734740 (išmatuota)
728.3785152 (apskaičiuota)

HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 729 [$M+1$] (36%), 431 (45%), 317 (35%), 209 (100%).

BMR: δ : 8.47 pls 2H, 7.35 m 10H, 7.20 pls 2H, 6.71 (fum), 5.14 m 4H, 4.07 m 4H, 3.67 s 6H, 2.68 m 4H, 2.54 m 2H, 2.34 t 4H, 2.32 m 2H, 1.84 m 2H, 1.69 m 4H, 0.87 t 6H.

17 Pavyzdys

O,O'-Sukcinil (dibenzil)bispilokarpatas

(Formulė I'': R=R' = benzilas; B = etilenas; fumaratas)

Junginys buvo susintetintas iš pilokarpino rūgšties benzilo esterio (633 mg; 2.00 mmol) ir sukcinilo chlorido (124 mg; 0.80 mmol) pagal metodiką, aprašytą 15

pav. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, toluolo ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 402 mg (0.38 mmol).

$$n_d^{20} = 1.5360 \text{ (laisva bazė)}$$

$$L.t. = 65-67^{\circ}\text{C}$$

$$pK_a = 6.00$$

$$k' = 3.4557$$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 714 [M^+] (1%), 537 (10%), 415 (9%), 329 (11%), 208 (10%), 207 (31%), 96 (23%), 95 (94%), 91 (100%).

HR-MS = molekulinė masė = 714.3668980 (išmatuota)
714.3628652 (apskaičiuota)

HPLC-MS (terminis ipurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 751 (10%), 715 [$M+1$] (47%), 417 (32%), 317 (57%), 209 (100%).

BMR: δ : 8.44 pls 2H, 7.35 m 10H, 7.17 pls 2H, 6.71 (fum.), 5.14 m 4H, 4.09 m 4H, 3.65 s 6H, 2.68 m 4H, 2.58 s 4H, 2.53 m 2H, 2.32 m 2H, 1.69 m 4H, 0.86 t 6H.

18 Pavyzdys

O,O'-Fumaroil (dibenzil)bispilokarpatas

(Formulė I'': $R=R' = \text{benzilas}$; B = etenilenas; fumaratas)

Junginys buvo susintetintas iš pilokarpino rūgšties benzilo esterio (633 mg; 2.00 mmol) ir fumaroilo chlorido (122 mg; 0.80 mmol) pagal metodiką, aprašytą

15 pav. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, tolueno ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 112 mg (0.11 mmol).

$$n_d^{20} = 1.5415 \text{ (laisva bazė)}$$

5

$$L.t. = 64-66^{\circ}\text{C}$$

$$pK_a = 6.05$$

10

$$k' = 4.2785$$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 712 [M^{+}] (0.4%), 411 (41%), 407 (34%), 318 (56%), 317 (96%), 299 (39%), 209 (67%), 207 (40%), 96 (47%), 95 (100%), 91 (62%).

15

HR-MS = molekulinė masė = 712.3462220 (išmatuota), 20 ev
712.3472151 (apskaičiuota)

20

HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 750 (40%), 733 (20%), 713 [$M+1$] (100%), 450 (15%), 413 (32%), 317 (96%), 209 (42%).

19 Pavyzdys

25

O,O'-Tereftaloil (dibenzil)bispilokarpatas

(Formulė I'': $R=R' =$ benzilas; $B =$ p-fenilenas; fumaratas)

30

Junginys buvo susintetintas iš pilokarpino rūgšties benzilo esterio (633 mg; 2.00 mmol) ir tereftaloilo chlorido (162 mg; 0.80 mmol) pagal metodiką, aprašytą 15 pav. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, tolueno ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 370 mg (0.33 mmol).

35

$$n_d^{20} = 1.5510 \text{ (laisva bazė)}$$

L.t. = 130-133°C

$pK_a = 6.00$

5 $k' = 7.3354$

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas); 762 [M^+] (1%), 208 (46%), 96 (36%), 95 (100%), 91 (70%).

10 HR-MS = molekulinė masė = 762.3563840 (išmatuota)
762.3628652 (apskaičiuota)

HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 763 [$M+1$] (82%), 465 (52%), 317 (97%), 267 (23%), 209 (100%).

BMR: δ : 8.46 pls 2H, 8.05 s 4H, 7.32 m 10H, 7.24 pls 2H, 6.72 (fum.), 5.10 m 4H, 4.37 m 4H, 3.70 s 6H, 2.83 m 4H, 2.66 m 2H, 2.54 m 2H, 1.75 m 4H, 0.91 t 6H.

20

20 Pavyzdys

O,O'-Diciklopropilkarbonil (1,6-heksilen)bispilokarpatas

25 (Formulė I'; Y=Y' = ciklopropilkarbonilas; A = 1,6-heksilenas; fumaratas)

Junginys buvo susintetintas iš O,O'-dihidro(1,6-heksilen)bispilokarpato (žr. 5 pav.) (600 mg; 1.12 mmol) ir ciklopropilkarbonilo chlorido (766 mg; 7.33 mmol) pagal metodiką, aprašytą 9 pav. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, tolueno ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 620 mg (0.61 mmol).

35 $n_d^{20} = 1.5020$ (laisva bazė)

L.t. = 60-63°C (fumaratas)

$pK_a = 6.00$ (laisva bazė)

HR-MS spektras; m/e (santykinis intensyvumas): 670 [M^+] (2%), 464 (13%), 449 (10%), 337 (10%), 209 (10%), 207 (21%), 96 (53%), 95 (100%).

HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensyvumas): 671 [$M+1$] (100%).

BMR: δ : 8.53 pls 2H, 7.24 pls 2H, 6.72 (fum.), 4.12 plm 8H, 3.81 s 6H, 2.77 m 4H, 2.52 m 2H, 2.38 m 2H, 1.70 m 8H, 1.61 m 2H, 1.45 m 4H, 0.91 m 6H, 0.90 m 8H.

15 Fermentinė hidrolizė 80% plazmoje (pH 7.40 ir 37°C):
 $t_{1/2} = 15$ min

Cheminė hidrolizė (50°C): pH 7.40: $t_{1/2} = 664$ t
20 pH 6.00: $t_{1/2} = 3405$ t
pH 4.20: $t_{1/2} = 3221$ t

$\log(P) = 0.880$ (pH = 5.0)

25 21 Pavyzdys

O,O'-Diciklopropilkarbonil (1,5-pentilen)bispilokarpatas

30 (Formulė I': Y=Y'= ciklopropilkarbonilas; A = 1,5 -pentilenas; fumaratas)

Junginys buvo susintetintas iš O,O'-dihidro(1,5-pentilen)bispilokarpato (žr. 6 pav.) (424 mg; 0.82 mmol) ir ciklopropilkarbonilo chlorido (682 mg; 6.52 mmol) pagal metodiką, aprašytą pav. 9. Junginys kristalinamas iš 2-propanolio, tolueno ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 230 mg (0.23 mmol).

L.t. = 56-59°C (fumaratas)

5

HR-MS spektras: m/e (santykinis intensyvumas): 656 [M^+]
(3%), 450 (39%), 435 (23%), 379 (13%), 363 (13%), 209
10 (15%), 207 (29%), 96 (50%), 95 (100%).

HPLC-MS (terminis įpurškimas): m/e (santykinis intensy-
vumas): 657 [$M+1$] (92%).

15 BMR: δ : 8.34 pls 2H, 7.15 pls 2H, 6.71 (fum.), 4.12 plm
8H, 3.77 s 6H, 2.77 m 4H, 2.51 m 2H, 2.38 m 2H, 1.71 m
8H, 1.61 m 2H, 1.48 m 4H, 0.91 m 6H, 0.88 m 8H.

Fermentinė hidrolizė 80% plazmoje (pH 7.40 ir 37°C):
20 $t_{1/2}$ = 13 min

Cheminė hidrolizė (50°C): pH 7.40: $t_{1/2}$ = 553 t

pH 6.00: $t_{1/2}$ = 2368 t

pH 4.20: $t_{1/2}$ = 4624 t

25

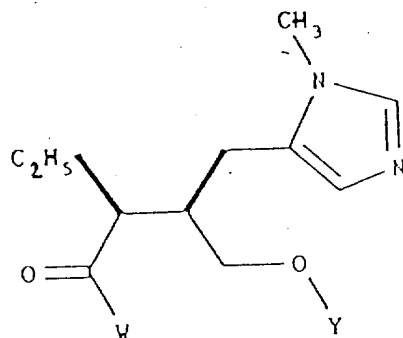
Log (P) = 0.401 (pH = 5.0)

30

35

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

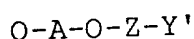
1. Bispilokarpino rūgšties esterių dariniai, turintys bendrą formulę



(I),

kurioje

A) Y yra vandenilis arba $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$, kurioje R yra vandenilis, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkilas, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alkenilas, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alkinilas, pasirinktinai pakeistas arba nepakeistas $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cikloalkilas arba $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cikloalkenilas, pasirinktinai pakeistas arba nepakeistas arilas arba žemesnysis alkilarilas, ir W yra radikalas

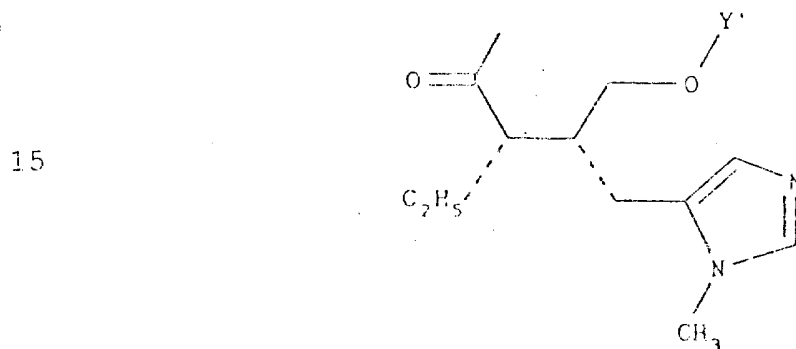


.kuriame

kai Y' yra vandenilis arba $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}' \end{array}$ radikalas, kuriame R' turi R reikšmes, apibrėžtas aukščiau, be to R' ir R gali turėti tas pačias arba skirtingas reikšmes, A gali būti pasirinktinai hidroksiradikalu arba apsaugotu hidroksiradikalu pakeistas $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alkilenas, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alkenilenas arba $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alkinilenas, kurie gali būti pasirinktinai pakeisti pakeistais arba nepakeistais $\text{C}_3\text{-C}_7$ -

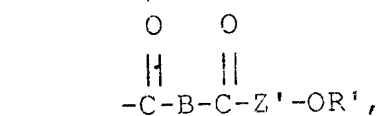
cikloalkilu, C_3 - C_7 -cikloalkenilu, arba arilu arba žemes-
 niuoju alkilarilu, arba A yra pasirinktinai pakeistas
 arba nepakeistas C_3 - C_7 -cikloalkilenas arba C_3 - C_7 -cik-
 loalkilenas arba arilenas, arba A yra aukščiau
 5 apibrėžtas alkilenas, alkenilenas arba alkinilenas,
 turintis savo grandinėje aukščiau apibrėžtus ciklo-
 alkileną, cikloalkenileną arba arileną,
 ir

10 -Z-Y' yra



arba

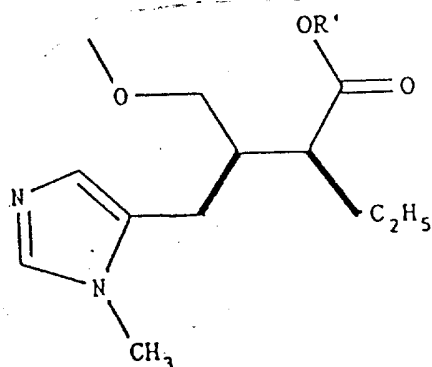
25 B) W yra -OR, kuriame R turi aukščiau apibrėžtas
 reikšmes, Y yra grupė



kurioje R' turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, o B turi
 aukščiau apibrėžtas A reikšmes, ir

35 -Z'-OR' yra

5

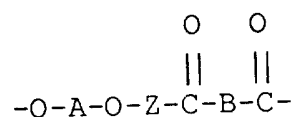


10

arba

C) W ir Y kartu (-W-Y-) yra

15



20

kurioje A ir B turi aukščiau apibrėžtas reikšmes, o Z turi tą pačią reikšmę kaip grupė -Z-Y', kuri minėta aukščiau, o taip pat minimų junginių druskos, sudarytos su rūgštimis.

25

2. Bispilokarpino darinys pagal 1 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad tai yra (ksililen)bispilokarpatas, ypač (1,4-ksililen)bispilokarpatas.

30

3. Bispilokarpino darinys pagal 1 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad tai yra 0,0'-dipropionil-, 0,0'-dibutiril- arba 0,0'-diciklopropilkarbonil(1,4-ksililen)bispilokarpatas.

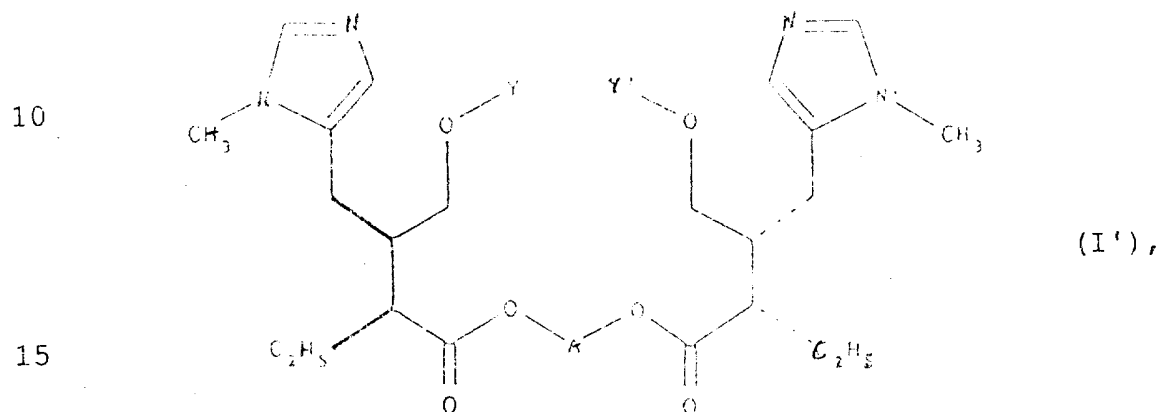
35

4. Bispilokarpino darinys pagal 1 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad tai yra

(dibenzil)bispilokarpatas, ypač 0,0'-glutaril-(dibenzil)bispilokarpatas.

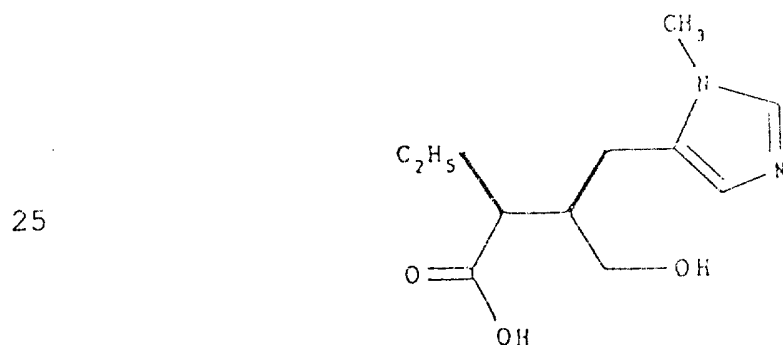
5. Junginių, turinčių formulę I pagal 1 punktą, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) siekiant pagaminti junginį, kurio formulė yra I',



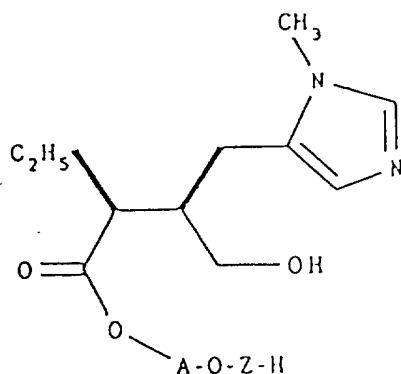
kurioje A turi reikšmes, minėtas 1 punkte,

20 pilokarpino rūgštis, kurios formulė yra



30 arba jos druska reaguoja su junginiu, kurio formulė yra X-A-X', kai X ir X' nepriklausomai vienas nuo kito yra hidroksilas, arba paliekanti grupė, pavyzdžiui, halogenas, aciloksigrupė, arba alkil- arba arilsulfonylksigrupė, siekiant pagaminti junginį, kurio formulė yra (II)

5



(II),

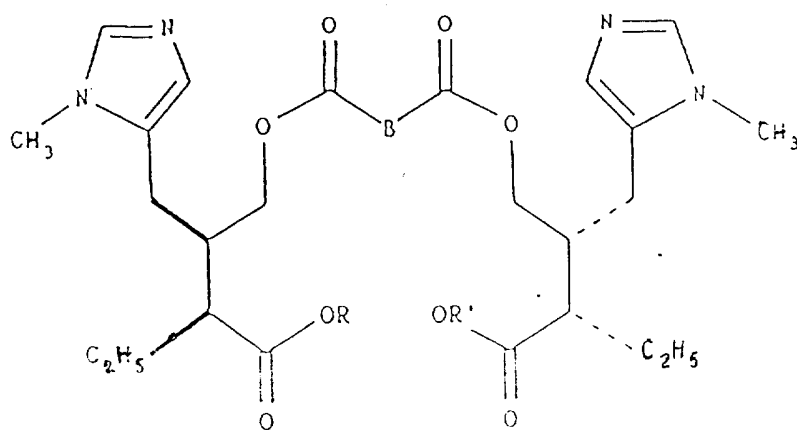
10

kuris, jei to pageidaujama, paverčiamas junginiu, kurio formulė yra I', kai Y negali būti vandenilis, reaguojant šiam junginiui su rūgštimi, kurios formulė yra RCOOH, kai R turi skirtingas nuo R' reikšmes, po to su rūgštimi, kurios formulė yra R'COOH, arba su šių rūgščių funkciniu dariniu, ir junginys, kurio formulė I, gali būti paverstas druska, reaguojant jam su rūgštimi, arba

20

b) siekiant pagaminti junginį, kurio formulė yra I'',

25

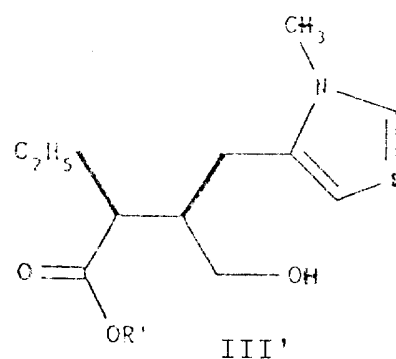
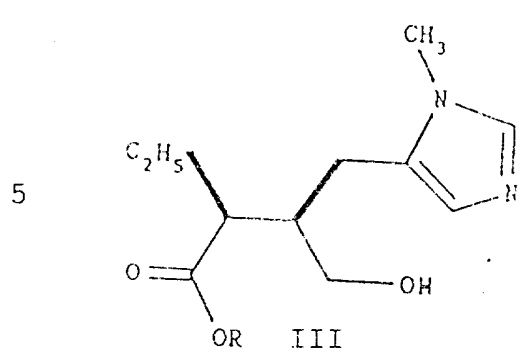


(I'')

30

junginys, turintis atitinkamai formulę III arba III'

35

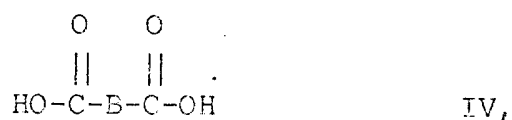


ir/arba

10

kuriose R ir R' reikšmės apibrėžtos aukščiau, reaguoja su dikarboksiline rūgštimi, kurios formulė yra IV

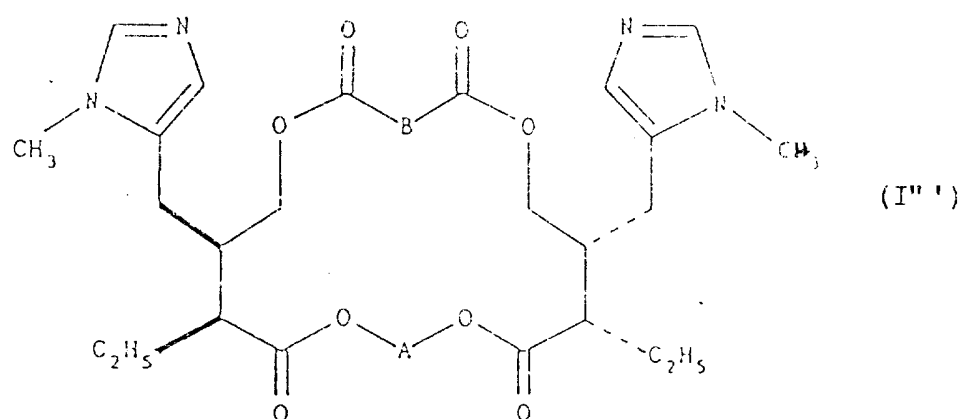
15



kurioje B reikšmės apibrėžtos aukščiau, arba su šių rūgščių bifunkciniu dariniu, ir gautas junginys, kurio formulė I'', gali būti paverstas druska, reaguojant jam su rūgštimi, arba

c) siekiant pagaminti junginį, kurio formulė yra I''',

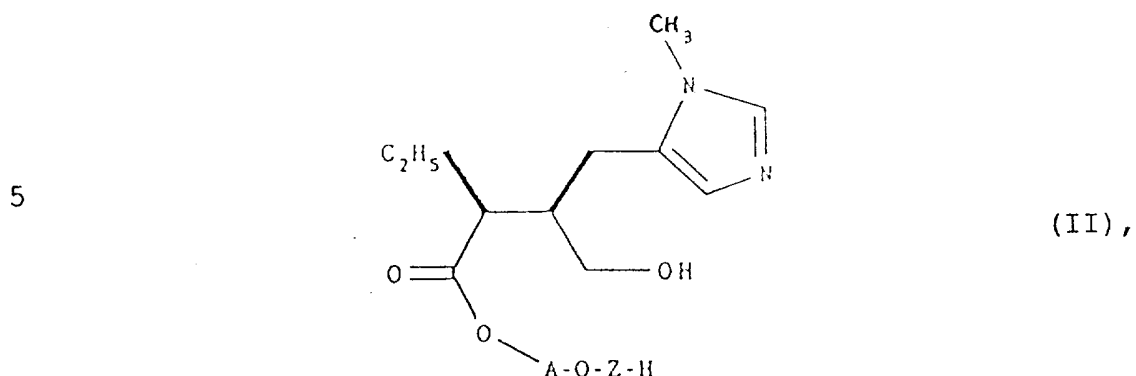
25



30

junginys, turintis formulę

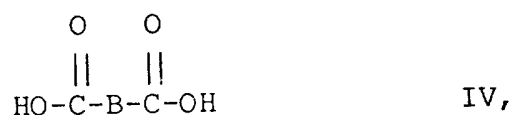
35



10

kurioje A ir Z reikšmės apibrėžtos aukščiau, reaguoja su dikarboksiline rūgštimi, kurios formulė yra IV

15



20

kurioje B reikšmės apibrėžtos aukščiau, arba su šių rūgščių bifunkciniu dariniu, ir gautas junginys, kurio formulė I'', gali būti paverstas druska, reaguojant jam su rūgštimi.

25

6. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esanti veiklioji medžiaga turi (I) formulės junginį, apibrėžtą 1 punkte.