

(11) Patent numeris: **3798**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 213/81,**
A61K 31/44

(21) Paraiškos numeris: **IP1462**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 05 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4830947, 1990 07 19**

(31,32,33) Prioritetas: **39 24 093.2, 1989 07 20, DE**

(72) Išradėjas:
Ekkehard Baader, DE
Martin Bickel, DE
Volkmar Guenzler-Pukall, DE

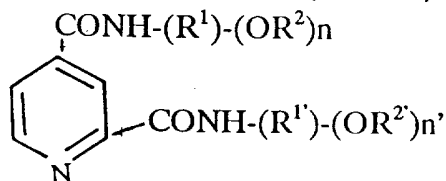
(73) Patent savininkas:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Piridin-2, 4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(alkoksialkil)diamidų gavimo būdas ir panaudojimas

(57) Referatas:

Išradimas aprašo piridin-2,4-dikarboksi rūgšties N,N'-bis-(alkoksialkil)diamidus, turinčius formulę I



(I),

LT 3798 B

kurioje R^1, R^2, n ir R^1, R^2, n' turi tam tikras reikšmes. Junginiai inhibuoja prolinhidroksilazę ir lizinhidroksilazę ir tinkami naudoti kaip fibro- ir imunodepresantai.

Junginiai, inhibuojantys prolin- ir lizinhidroksilazę, labai selektyviai stabdo kolageno sintezę veikdami specifines kolagenui hidroksilinimo reakcijas. Šiose reakcijose su baltymu surišti prolinas arba lizinas hidroksilinami dalyvaujant fermentui - prolin- arba lizinhidroksilazei. Jei šios reakcijos sustabdomos inhibitorių pagalba, tai susidaro neveikli, nepakankamai (ne iki galo) suhidroksilinta kolageno molekulė, kuri tik mažu kiekiu gali būti "pernešta" iš ląstelės į tarp-
ląstelinę sritį. Be to, nepakankamai suhidroksilintas kolagenas negali išikomponuoti į kolageninę matricą ir labai lengvai proteolitiškai suskaldomas. Šio efekto pasėkoje sumažėja bendras kolageno, esančio tarpląstelinėje srityje, kiekis.

Žinoma, kad prolinhidroksilazės inhibavimas žinomais inhibitoriais, tokiais kaip α, α' -dipiridilas, stabdo makrofagų Clg biosintezę (W. Müller et al., FEBS Lett., 90(1978), 218; Immunology, 155(1978), 47). Dėl to nebelieka klasikinių papildomo aktyvavimo kelių. Todėl prolinhidroksilazės inhibitoriai taip pat veikia kaip imunosupresantai, pavyzdžiui, esant sunkiems imuniniams susirgimams.

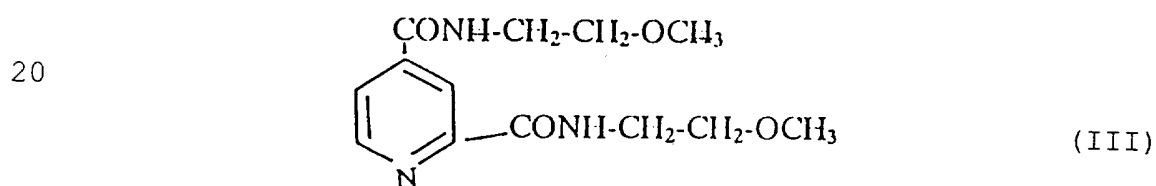
Žinoma, kad prolinhidroksilazę efektingai slopina (stabdo) piridin-2,4-dikarboninės rūgšties pagalba (K. Majamao et al., Eur. J. Biochem. 138(1984)239-245). Tiesa, ląstelių kultūroje šie junginiai veikia stabdančiai (slopinančiai) tik esant labai aukštoms jų koncentracijoms (Tschanke G. et al. Biochem., 238, 625-633, 1987).

VFR paraiškoje DE-A 3432 094 kaip vaistinės medžiagos prolin- ir lizinhidroksilazės inhibavimui aprašyti piridin-2,4-dikarboksirūgšties diesteris ir piridin-2,5-dikarboksirūgšties diesteris, turintys 1-6 anglies atomus esterinės grupės alkilo dalyje.

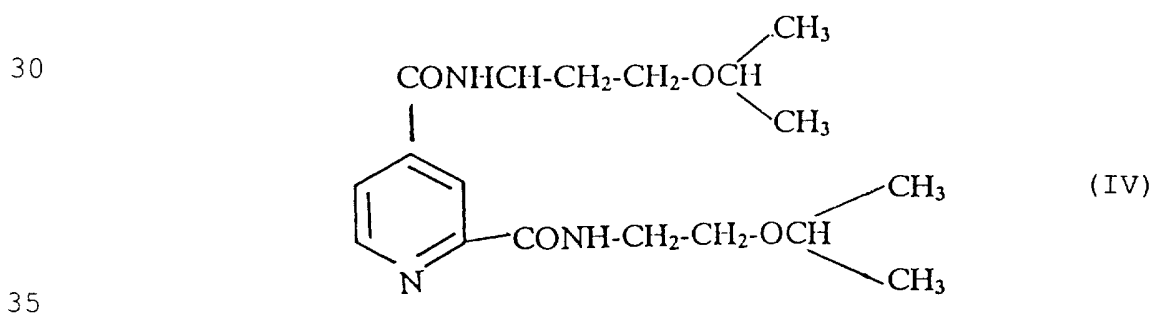
Šie esteriai su trumpa alkilo grandine, vienok, turi tą trūkumą, kad organizme jie greitai suskyla į rūgštis ir jų veikimo ląstelėje vietoje nebūna pakankamai didelės jų koncentracijos, ir tuo pačiu jie menkai tinka galimam panaudojimui kaip vaistai.

VFR paraiškos DE-A 37 03 959, DE-A 37 03 963 ir DE-A 37 03 963 aprašo bendru atveju piridin-2,4- ir -2,5-dikarboksirūgščių mišinius esterius/amidus, ilgą alkilo grandinę turinčius diesterius ir diamidus, kurie veikliai stabdo (slopina) kolageno biosintezę gyvuliniam modelyje.

Taip, tarp kitko, VFR paraiškoje DE-A 3703-959 aprašyta piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-(2-metoksietil)-diamido (III) sintezė,



25 piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis (3-izopropoksi-propil)-diamido (IV) sintezė.



Vokiečių paraiškose patentams P 38 26 471.4 ir P 38 28 140.6 siūlomas pagerintas piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-(2-metoksietil)-diamido (III) gavimo būdas.

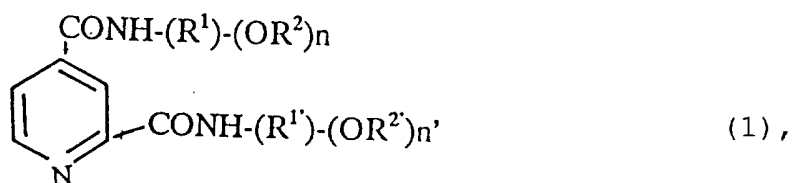
5

Daugelio junginių, aprašytų VFR paraiškoje DE-A 37-03 959 enterinis įsiurbimas yra nepatenkinamas, todėl yra poreikis pateikti naudojimui tokius junginius, kurie, naudojant juos peroraliniu būdu jau esant mažoms dozėms

10

Dabar yra atrasta, kad junginiai, kurių formulė (1)

15



20

kurioje R^1 yra linijinis arba šakotas $C_1 - C_4$ - alkandiilas;

R^2 - nešakotas $C_1 - C_4$ alkilas arba vandenilis;

25

$n - 1$ arba 2 ;

$R^{1'}$, $R^{2'}$, n' reiškia tą patį kaip ir R^1 , R^2 , n , be to R^1 ir $R^{1'}$, R^2 ir $R^{2'}$, n ir n' vienodi arba skirtingi, o taip pat jų fiziologiškai toleruotinos druskos, išskyrus piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-(2-metoksietil)diamidą ir piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis - (2-hidroksietil)-diamidą tenkina anksčiau suformuluotą užduotį.

35

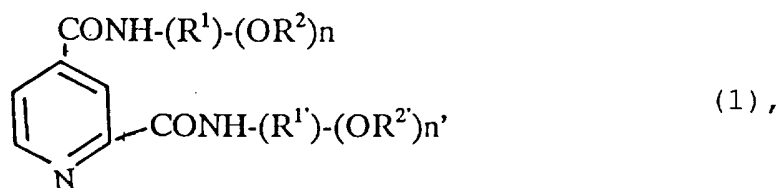
Palyginus su VFR paraiškoje DE-A 37 03 959 aprašytais junginiais - piridin -2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-

(2-metoksietil)-diamidu ir piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-(3-izopropoksipropil)-diamidu, junginiai, turintys 1 formulę, pasižymi tiek geresniu farmakologiniu veikimu, tiek geresniu enteriniu išsiurbimu.

5

Toliau, išradimas apima piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(alkoksialkil)-diamidų, turinčių formulę 1:

10



15 kurioje R^1 yra linijinis arba šakotas $C_1 - C_4$ - alkandilas;

R^2 yra nešakotas $C_2 - C_4$ - alkilas arba vandenilis,

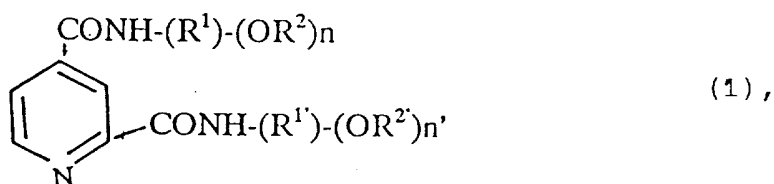
20 $n - 1$ arba 2 ;

$R^{1'}$, $R^{2'}$, n' turi tas pačias reikšmes kaip ir R^1 , R^2 , n , be to, R^1 ir $R^{1'}$, R^2 ir $R^{2'}$, n ir n' vienodi arba skirtingi, išskyrus piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-(2-metoksietil)-diamidą ir piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(2-hidroksietil)-diamidą, gavimo būdą, besiskiriantį tuo, kad piridin-2,4-karboksirūgšties halogenanhidridas reaguoja su alkoksialkilaminu arba hidroksialkilaminu.

30

Išradimas taip pat apima piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(alkoksialkil)damidų, turinčių formulę 1

35



kurioje R^1 yra linijinis arba šakotas $C_1 - C_4$ - alkan-
diilas;

R^2 - nešakotas $C_1 - C_4$ - alkilas arba vandenilis;

5

$n - 1$ arba 2 ;

R^1 , R^2 , n turi tas pačias reikšmes kaip ir R^1 , R^2 , n ;
be to, R^1 ir R^1 , R^2 ir R^2 , n ir n vienodi arba
10 skirtingi;

gavimo būdą,

besiskiriantį tuo, kad, visų pirma,

15

a)

1 a. Piridin-2,4-dikarboksirūgštį sumaišo su mažiausia
dviem ekvivalentais halogeninančio agento; ir kad

20

2 a. Mažiausia 2 ekvivalentai hidroksialkilamino arba
alkoksialkilamino, turinčio formulę II arba II'



25 kurioje R^1 ir $R^{1'}$ yra linijinis arba šakotas $C_1 - C_4$ al-
kandiilas;

R^2 ir $R^{2'}$ nešakotas $C_1 - C_4$ - alkilas arba vandenilis,

30

n ir $n' - 1$ arba 2 ,

R^1 ir $R^{1'}$, R^2 ir $R^{2'}$, o taip pat n ir n' vienodi arba
skirtingi, tuo tarpu kai II ir II' skirtingi,

ištirpina tirpiklyje; ir kad po to paruoštą pagal (1 a.) būdą tirpalą įveda į reakciją su tirpalu, paruoštu pagal 2 a. būdą, arba kad

5 b) Tokiu būdu gautas piridin-2,4-dikarboksirūgšties N, N'-bis(alkoksialkil)-diamidą paverčia bis(hidroksialkil) - junginiu; arba kad

10 c) Gautą pagal 1 a. būdą piridin-2,4-dikarboksirūgšties halogenanhidridą įveda į reakciją su pakeistu arba nepakeistu benzilo alkoholiu, kurioje gaunamas piridin-2,4-dikarboksirūgšties benzilo esteris; benzilo esterį selektyviai hidrolizuoja piridino 2-oje padėtyje; laisvą karboksirūgštį 2-oje padėtyje pagal 1 a. būdą vėl
15 paverčia rūgšties halogenanhidridu ir tokiu būdu gautą junginį, esant junginiui, turinčiam formulę II', sumaišo su tirpalu, paruoštu pagal 2 a. būdą; susidaro piridin-2,4-dikarboksirūgšties 2-amido-4-benzilo esteris; ir kad po to apsauginę benzilo grupę 4-padėtyje
20 atskelia; laisvą karboksirūgštį pagal 1 a. būdą vėl paverčia rūgšties chloranhidridu, kuris po to, dalyvauja junginiui, turinčiam II formulę, sumaišomas su tirpalu, paruoštu pagal 2 a. būdą; susidaro nesimetriškai pavaduotas junginys, turintis I formulę; ir
25 pabaigoje gautą junginį, turintį I formulę, paverčia į jo fiziologiškai toleruotiną druską.

Junginių, turinčių I formulę, gamybos procese pradinė medžiaga - piridin-2,4-dikarboksirūgštis, kuri yra prekyboje, suspenduojama tirpiklyje, pvz., toluene, ir kambario temperatūroje sumaišoma su halogeninančiu junginiu, dažniausia su chlorinančiu; tokiu kaip, pavyzdžiui, SOCl_2 . Priklausomai nuo naudojamo molinio piridin-2,4-dikarboksirūgšties kiekio, naudojami 2 -
30 3 ekvivalentai chlorinančios medžiagos, dažniausia 2,5 ekvivalento. Gautos reakcijos mišinys kaitinamas iki 90-110°C, dažniausiai iki 100°C, iki tol kol nepa-

stebima dujų išsiskyrimo ir kol susidaro skaidrus tirpalas. Po to nugarinama 10% tirpalo, pageidautina aukš-
tame vakuume (iki maždaug 10^{-3} Tor) ir gautas karboksi-
rūgšties halogenanhidridas dalyvauja tolimesnėse reak-
cijose.

Priklausomai nuo naudojamo molinio piridin-2,4-dikar-
boksirūgšties kiekio, 2-4 ekvivalentai alkoksialkil-
amino arba hidroksialkilamino (kurių yra prekyboje) iš-
tirpina tirpiklyje, pvz., toluene ir prideda geriausia
2-4-kart tiek molių šarmų, pvz., trietilamino. Karbok-
sirūgšties anhidridas reaguoja su alkoksialkilaminu ar-
ba su hidroksialkilaminu. Reakcija realizuojama daž-
niausia taip, kad nurodyto -alkilamino tirpalą sulašina
į ištirpintą piridin-2,4-dikarboksirūgšties halogenan-
hidridą. Bet galima ir karboksirūgšties halogenanhid-
rido tirpalą lašinti į alkoksialkilamino arba hid-
roksialkilamino tirpalą. Lašinimas vyksta $-5^{\circ}\text{C} \div +5^{\circ}\text{C}$
temperatūroje, geriausia, esant 0°C . Reakcijai leidžia
vykti iki galo; tuo tarpu reakcijos mišinys sušyla iki
kambario temperatūros ir dar 2-5 val., geriausia
3 val., maišomas. Po to gautas produktas parūgštinamas,
kad atsiskirtų nesureagavęs hidroksi- arba alkoksial-
kilaminas nuo galutinio produkto. Parūgštinti galima,
pavyzdžiui, 0,2M citrinos rūgštimi. Po to organinis
sluoksnis atskiriamas ir praplaunamas vandeniu, po to
džiovinamas, geriausia magnio sulfatu ir pabaigoje
nugarinamas tirpiklis. Nugarinus tirpiklį, produktas
iškrenta kietos baltos medžiagos arba alyvos pavidalu.

Norint gauti piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis
(hidroksialkil)-diamidus, atitinkamą bis(alkoksialkil)
diamidą, geriausia, bis(metoksialkil), paverčia į ati-
tinkamą bis(hidroksialkil)diamidą žinomais literatūroje
būdais, pvz., panaudojant boro tribromidą.

Nesimetriškai pakeisti formulę I turintys junginiai gali būti susintetinti, pavyzdžiui, tokiu būdu: piridin-2,4-dikarboksirūgšties halogenanhidrido, geriausia, chloranhidrido, reakcijoje su pakeistu arba nepakeistu benzilo alkoholiu, susidarant piridin-2, 4-dikarboksirūgšties benzilo esterui; po to seka selektyvi esterio 2-oje padėtyje hidrolizė (panaudojant, pavyzdžiui, vario katalizatorių, Acta Helv., 44, 1963, 637), laisvos rūgšties 2-oje padėtyje pavertimas halogenanhidridu, reakcija su formulę II' turinčiu junginiu, susidarant piridin-2,4-dikarboksirūgšties 2-amido-4-benzilo esterui, hidrolitinis apsauginės benzilo grupės atskėlimas (pvz., panaudojus H_2/Pd , Houben-Weyl., t.1V/Ic (1980), 381-82) ir laisvos rūgšties piridino žiedo 4-oje padėtyje pavertimas į rūgšties halogenanhidridą.

Rūgšties halogenanhidridą dabar galima paversti į mišrų diamidą (I), panaudojus aminą II (žiūr. reakcijos schemą).

Šiuo atveju produktą galima gryninti ekstrakcijos arba chromatografijos (pvz., silikagelyje) būdu. Išskirtą produktą galima perkristalinti ir paversti į fiziologiškai toleruojamą druską, panaudojus tinkamą rūgštį. Tinkamos rūgštys yra, pavyzdžiui, mineralinės rūgštys - chloro vandenilio, bromo vandenilio, sieros, fosforo, azoto rūgštys, arba organinės - skruzdžių, acto, propano, gintaro, glikolio, pieno, obuolių, vyno, citrinų, maleino, fumaro, fenilacto, benzoinė, metansulfo, toluensulfo, rūgštynių, 4-aminobenzoinė, naftalin-1,5-disulfo arba askorbino rūgštys.

Formulę I turintys junginiai gali būti naudojami kaip aktyvūs ingredientai farmacinėse kompozicijose, kur jie būtų kartu su tinkamu farmaciniu užpildu (pagrindu). Šie junginiai gali būti panaudoti gamybai vaistinių

preparatų, kuriuose jie yra mišinyje su tinkamais enteraliniam, poodiniam ar parenteraliniam įvedimui farmacijoje priimtinais organiniais arba neorganiniais užpildais, pavyzdžiui, vandeniu, gumiarabiku, želatina, 5 pieno cukrumi, krakmolu, magnio stearatu, talku, augaliniais aliejais, polialkilenglikoliais, vazelinu ir t.t.

Vaistiniai preparatai gali būti kietoje vaisto formoje, pvz., tablečių, dražė, žvakučių arba kapsulių pavidale; 10 pusiau kietoje formoje, pvz., tepalų pavidale; arba skystoje formoje, pvz., tirpalų suspensijų ar emulsijų formoje. Šiuo atveju jie turi būti sterilizuojami ir/arba turėti pagalbinių medžiagų, tokių kaip konservantai, stabilizatoriai, drėkintojai ar emulgatoriai, druskos osmotinio slėgio palaikymui arba buferis. Jie gali turėti ir kitų medžiagų, turinčių terapinį poveikį. 15

Nustatyta, kad formulę I turintys junginiai pasižymi ypatingai geru enteraliniu įsiurbimu. Sugebėjimas įsiurbti buvo tiriamas su žiurkėmis, kurioms išradime siūlomi junginiai būdavo įvedami intragastraliniu būdu (per virškinamąjį traktą). Serumo rodikliai ("serumo veidrodis") pirmas valandas po įvedimo krenta ir, maž- 20 daug po 5 val. nuo junginių įvedimo, pasiekia tik šiek tiek besikeičiantį plato. Iš pradiniu momentu labai aukštų serumo rodiklių galima spręsti apie gerą medžiagų įsiurbimą.

30 Toliau išradimas smulkiai paaiškinamas pavyzdžiais.

1-as pavyzdys.

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties bis-N,N'-(metoksipropil) amidas

5

3 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties ištirpina 50 ml tolueno ir 1 ml DMF ir į tirpalą sulašina 2,7 ml tionilo chlorido. Mišinį kaitina tol, kol nepastebime dujų išsiskyrimo (apie 2,5 val.). Po to mišinys atšaldomas, nudistiliuojama 5 ml tolueno ir į tirpalą sulašinama 4,6 ml 3-metoksipropilamino ir 5 ml trietilamino. Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 4 val., po to tirpiklis nugarinamas, o liekana išpilama į vandenį ir 4 kartus ekstrahuojama metilenchloridu. Sujungti organiniai sluoksniai išdžiovinami magnio sulfatu ir tirpiklis nugarinamas. Nevalytas produktas chromatografuojamas silikagelyje (tirpiklis-etilacetatas).

10

15

Išeiga 4,3 g; alyva.

20

^1H -BMR(CDCl_3): δ , m.d=1,6-2,3(4H,m); 3,2-3,8(14H,m); 7,8-8,0(1H,m); 8,3-8,5(1H,m); 8,6-8,8(1H,m).

2-as pavyzdys

25

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties bis-N,N'-(etoksipropil) amidas

Sintezės eigą žiūr. 1-ame pavyzdyje; amino-komponentas-etoksipropilaminas.

30

Išeiga: 4,5 g; lydymosi temperatūra: 46-48°C;

^1H -BMR(CDCl_3): δ , m.d=1,3(6H,t); 1,7-2,1(4H,m); 3,3-3,8(12H,m); 7,8-8,0(1H,m); 8,4-8,5(1H,m); 8,5-8,8(1H,m).

35

3-as pavyzdys

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties bis-N,N'-(2-dimetoksi-
etil)amidas

5

Sintezės eigą žiūr. 1-ame pavyzdyje; amino-komponentas-
2-dimetoksietilaminas;

Išeiga: 1,6 g (iš 3 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties);
10 alyva;

$^1\text{H-BMR}(\text{CDCl}_3)$: δ , m.d=3,4 (12H, s); 3,7 (4H, m); 4,5 (2H, m);
7,8-8,0 (1H, m); 8,4-8,5 (1H, m); 8,7-8,8 (1H, m).

15

4-as pavyzdys

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties bis-N,N'-(2-metoksi-izo-
propil)-amidas

20

Sintezės eigą žiūr. 1-ame pavyzdyje; amino-komponentas-
2-metoksiizopropilaminas.

Išeiga: 3,3 g (iš piridin-2,4-dikarboksirūgšties);
alyva.

25

$^1\text{H-BMR}(\text{CDCl}_3)$: , m.d=1,3 (6H, d); 3,2 (6H, s); 3,5 (4H, d);
4,4 (2H, m); 7,9-8,0 (1H, m); 8,4-8,5 (1H, m); 8,7-8,8 (1H, m).

5-as pavyzdys

30

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties bis-N,N'-(2-etoksietil)
amidas

35

Sintezės eigą žiūr. 1-ame pavyzdyje; amino-komponentas-
etoksietilaminas.

Išeiga: 7,8 g (iš 10 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties).

Lydimosi temperatūra: 42-44°C.

^1H -BMR(CDCl_3): δ , m.d=1,2(3H,t); 3,3-3,8(12H,pd ir m); 7,9(1H,m); 8,4-8,5(1H,m); 8,7-8,8(1H,m).

5

6-as pavyzdys

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties bis-N,N'(3-hidroksietil) amidas

10

Išeiga: 0,5 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties bis-N,N'-(3-metoksietil)amido ištirpinama 10 ml dichlormetano ir -78°C temperatūroje sulašinama boro tribromido (11 ml, 1M tirpalas dichlormetane). Sulašinus boro tribromidą, 15 tirpalas paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir 3 val. maišomas. Po to, reakcijos mišinį išpila į 100 ml sotaus bikarbonato tirpalą ir triskart ekstrahuoja etilacetatu. Sujungti organiniai sluoksniai džiovinami magnio sulfatu ir tirpiklis nugarinamas. Nevalytas (žalias) produktas chromatografuojamas silikagelyje.

20

Išeiga: 0,45g; alyva.

25 ^1H -BMR(CDCl_3): δ , m.d=1,5-2,2(4H,m); 3,4(4H,m); 3,6(4H,m); 7,9-8,0(1H,m); 8,4-8,5(1H,m); 8,7-8,8(1H,m).

7a pavyzdys

30 Piridin-2,4-dikarboksirūgšties dibenzilo esteris

30 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties su 30 ml tionilo chlorido, būdu, analogišku aprašytam 1-ame pavyzdyje, paverčiama į rūgšties halogenanhidridą, kuris toliau 35 reaguoja su 43,8 g benzilo alkoholio. Produktas perkristalinamas iš diizopropilo alkoholio.

Išeiga: 42,1 g.

Lydimosi temperatūra: 63-65°C.

5 **7b pavyzdys**

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties 4-benzilo esteris

40 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties dibenzilo esterio
 10 iš 7a pavyzdžio įdedama į 27,8 g vario (II) nitrato
 suspensiją 700 ml metanolio. Mišinys 1 val. virinamas
 su grižtamu šaldytuvu; atšaldžius nufiltruojamas vario
 kompleksas. Kompleksas suspenduojamas dioksane ir pri-
 dedama anglies disulfido. Iškritęs vario sulfidas nu-
 15 filtruojamas, o organinis tirpiklis nugarinamas. Pro-
 dukta sumaišo su petrolio eteriu.

Išeiga: 2,53 g.

20 Lydimosi temperatūra: 113-115°C.

7c pavyzdys

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties 2-(3-metoksipropil)ami-
 25 do-4-benzilo esteris

3,9 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties 4-benzilo esterio
 iš 7b pavyzdžio su 1,2 ml tionilo chlorido, kaip ap-
 rašyta 1-ame pavyzdyje, paverčiama į rūgšties chlo-
 30 ranhidridą, o toliau reakcijoje su 3-metoksipropilaminu
 gaunamas amidas. Produktas išvalomas chromatografuojant
 silikagelyje; tirpiklis-cikloheksanas-etilacetatas (1:1).

Išeiga: 4,3 g; alyva.

7d pavyzdys

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties 2-(3-metoksipropil)amid-
das

5

4,3 g junginio iš 7c pavyzdžio ištirpinama 100 ml dioksano ir hidrinama su 500 mg 10% Pd/C katalizatoriaus 4 val., esant normaliam slėgiui. Kai vandenilis nustoja adsorbuotis, mišinys nusiurbiamas nuo katalizatoriaus, o tirpiklis nugarinamas.

10

Išeiga: 3,5g.

Lydimosi temperatūra: 124-126°C.

15

7e pavyzdys

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties 2-(3-metoksipropil)-4-(2-metoksietil)diamidas

20

1,8 g junginio iš 7d pavyzdžio su 0,6 ml tionilo chlorido paverčiama į rūgšties chloranhidridą (kaip aprašyta 1-ame pavyzdyje), kuris toliau reaguoja su 2-metoksietilaminu. Produktas išvalomas chromatografuojant silikagelyje; tirpiklis-dichlormetano-metanolio mišinys 20:1.

25

Išeiga: 1,0 g; alyva.

30

^1H -BMR (CDCl_3): δ , m.d=1,90-2,0 (2H, pd); 3,4 (6H, s); 3,5-3,7 (8H, m); 6,9 (1H, ps); 8,0 (1H, dd); 8,4 (1H, ps); 8,55 (1H, s); 8,7 (1H, d).

8-as pavyzdys

35

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties 2-(2-metoksietil)-4-(3-metoksipropil)diamidas

Analogiškai pavyzdžių 7a-e atvejams 8-ame pavyzdyje gaunamas junginys tokiu būdu, kad 7c pavyzdžio etape panaudojamas 2-metoksietilaminas, o 7e pavyzdžio etape panaudojamas 3-metoksipropilaminas.

5

Lydimosi temperatūra: 69-72°C.

¹H-BMR(CDCl₃): δ, m.d=1,9-2,0(2H,pd); 3,4(3H,s);
3,45(3H,s); 3,6-3,7(8H,m); 7,4(1H,ps); 7,9(1H,dd);
10 8,3(1H,ps); 8,4(1H,d); 8,7(1H,d).

9-as pavyzdys

Enteralinis išsiurbimas

15

Žiurkių patelėms, sveriančioms apie 150 g, į virškinamąjį traktą (intergastraliniu būdu) per rijimo zoną įvedama 50 mg/kg g reikiamos ištirti medžiagos. Po 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240 minučių 4 žiurkės užmigdomos ir iš venos (Vena Cava) paimamas kraujas. Kraujas tuo pat metu centrifuguojamas ir išvestas junginys ekstrahuojamas iš serumo eteriu. Nugarinus eterį, liekana ištirpinama 100 ml skysčio (skysčio-nešiklio), kuris yra 0,05 M fosforo rūgšties ir acetonitrilo mišinys
20 (4:1). Iš šios prabos 50 µl įvedama į HPLC-kolonėlę. Nustatymas vyksta UV srityje ties 200 nm, išsilaikant 2,2 min.

25

Rezultatai pateikti I lentelėje.

30

I lentelė

5 Išradime siūlomų junginių iš 1-3 pavyzdžių serumo rodikliai, įvedus 50 mg/kg dozę (įvedimas peroraliniu būdu)

Laikas	Medžiaga iš 1 pvz.	Medžiaga iš 2 pvz.	Medžiaga iš 3 pvz.
I	II	III	IV
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
5	45.3±15.4	51.4±11.2	8.9±3.1
10	49.8±3.6	59.2±4.0	11.5±0.6
15	39.9±11.0	29.4±6.7	14.7±1.9
30	28.1±3.2	15.2±5.6	10.7±1.9
60	9.4±5.5	1.4±1.0	11.3±1.5
120	0.3±0.3	<NR	3.5±0.9
180	<NR	<NR	2.9±0.5
240	<NR	<NR	1.7±0.4

Lentelėje I:

10

I - laikas, min.

II - medžiaga iš 1 pavyzdžio

III - medžiaga iš 2 pavyzdžio

IV - medžiaga iš 3 pavyzdžio

15

$\bar{X}$ - 4 matavimų vidurkis

SD - standartinis nukrypimas

<NR - žemiau nustatymo ribos

10-as pavyzdys

Farmakologinis efektyvumas

- 5 Siekiant įrodyti, kad išradime siūlomi junginiai efektyviai slopina prolin- ir lizinhidroksilazių veikimą, buvo išmatuota hidroksiprolino koncentracija kepenyse ir γ -(IV)-kolageno koncentracija serume:
- 10 a) žiurkių, kurios negavo tiriamų junginių (kontrolinėms);
- b) žiurkių, kurioms buvo įvesta anglies tetrachlorido (CCl_4 - kontrolė);
- 15 c) žiurkių, kurioms buvo pirmiausia įvesta CCl_4 , o po to išradime siūlomas junginys;
- (šie tyrimo metodai aprašyti Ruilerio: Rouiller C.,
- 20 Experimental Toxic Injury of the Liver: knygoje The liver, C. Rouiller, vol 2, p.935-976, New Yourk, Akademik Press, 1964).
- Išradime siūlomų junginių efektyvumas apibūdinamas hidroksiprolino sintezės kepenyse ir 7S-(IV)-kolageno sintezės serume stabdymo procentais, įvedus šiuos junginius per burną, lyginant su kontroliniais gyvuliais, kuriems įvesta tik anglies tetrachlorido (CCl_4 - kontrolė). Rezultatai pateikti 2 lentelėje. Lentelėje
- 25 palyginimui pateikti ir VFR paraiškos DE-A 37 03 959 2 ir 3 pavyzdžių junginiai - piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(2-metoksietil)-diamidas ir piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(3-izopropoksipropil)diamidas. Išradime siūlomi junginiai netikėtai parodė didesnę efektyvumą netgi įvesti peroraliniu būdu, negu
- 30 VFR paraiškos DE-A 37 03 959 2 pavyzdžio junginys, įvestas po oda.

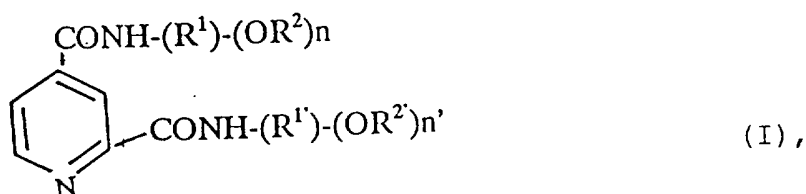
2 lentelė

Medžiaga iš pvz.	Dozė	Kepenų hidrok- siprolinas (stabdomo) %	Serumo 7S-(IV)- kolagenas (stabdomo) %	Įvedimas
I	II	III	IV	V
1	2x2mg	62	28	peroralinis
	2x10mg	90	67	"
2	2x2mg	25	2	"
	2x10mg	60	35	"
2	2x25mg	55	48	po oda
(iš DE-A 37 03 959)				
3	2x25mg	49	11	po oda
(iš DE-A 37 03 959)				

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N-bis-(alkoksialkil)diamidų, turinčių formulę I

5



10

kurioje R^1 yra linijinis arba šakotas C_1 - C_4 -alkilas;

15 R^2 yra nešakotas C_1 - C_4 -alkilas arba vandenilis;

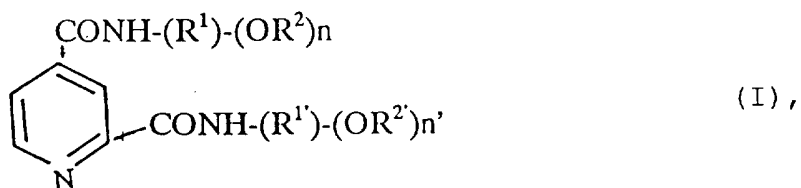
n yra 1 arba 2;

20 $R^{1'}$, $R^{2'}$, n' turi tas pačias reikšmes, kaip ir R^1 , R^2 , n , be to, R^1 ir $R^{1'}$, R^2 ir $R^{2'}$, n ir n' yra vienodi arba skirtingi, išskyrus piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-(2-metoksietil)damidą ir piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(2-hidroksietil)damidą,

25 gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad piridin-2,4-dikarboksirūgšties halogenanhidridas reaguoja su alkoksialkilaminu arba hidroksialkilaminu.

30 2. Piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(alkoksialkil)diamidų, turinčių formulę I

35



kurioje R^1 yra linijinis arba šakotas C_1-C_4 -alkilas;

R^2 yra nešakotas C_1-C_4 -alkilas arba vandenilis;

5 n yra 1 arba 2;

R^1 , R^2 , n turi tas pačias reikšmes, kaip ir R^1 , R^2 , n ,
be to, R^1 ir R^1 , R^2 ir R^2 , n ir n yra vienodi arba
skirtingi,

10

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a)

15 1a. piridin-2,4-dikarboksirūgštį sumaišo su mažiausia
dviem ekvivalentais halogeninančio junginio ir

2a. mažiausia 2 ekvivalentus hidroksilamino arba alkok-
sialkilamino, turinčių formulę II arba II'

20



kuriose R^1 ir $R^{1'}$ yra linijinis arba šakotas C_1-C_4 -
alkandiilas;

25

R^2 ir $R^{2'}$ yra nešakotas C_1-C_4 -alkilas arba vandenilis;

n ir n' yra 1 arba 2,

30 R^1 ir $R^{1'}$, R^2 ir $R^{2'}$, n ir n' yra vienodi arba skirtingi,
bet junginiai II ir II' skirtingi,

ištirpina tirpiklyje ir

paruoštas pagal 1a būdą tirpalas reaguoja su tirpalu,
paruoštu pagal 2a būdą,

arba tuo, kad

5

b) tokiu būdu gautą piridin-2,4-dikarboksirūgšties
N,N'-bis(alkoksialkil)diamidą paverčia į bis(hidroksi-
alkil) junginį,

10

arba tuo, kad

15

c) gautas pagal 1a būdą piridin-2,4-dikarboksirūgšties
halogenanhidridas reaguoja su pakeistu arba nepakeistu
benzilo alkoholiu, sudarydamas piridin-2,4-dikarboksi-
rūgšties benzilo esterį; benzilo esterį selektyviai
hidrolizuoja 2-oje piridino žiedo padėtyje; pagal 1a
būdą laisvą karboksilo grupę 2-oje padėtyje vėl pa-
verčia į rūgšties halogenanhidridą ir gautą junginį,
pridėjus formulę II' turinčio junginio, sumaišo su tir-
palu, paruoštu pagal 2a būdą, ir tokiu būdu susidaro
piridin-2,4-dikarboksirūgšties 2-amido-4-benzilo este-
ris; ir kad

20

po to apsauginę benzilo grupę 4-oje padėtyje atskelia
hidrinant;

25

laisvą karboksilo grupę pagal 1a būdą vėl paverčia į
rūgšties chloranhidridą, kurį po to, pridėjus formu-
lę II turinčio junginio, sumaišo su tirpalu, paruoštu
pagal 2a būdą; susidaro nesimetriškai pakeistas jungi-
nys, turintis formulę I, ir esant reikalui, jį paverčia
į jo fiziologiškai priimtina druską.

30

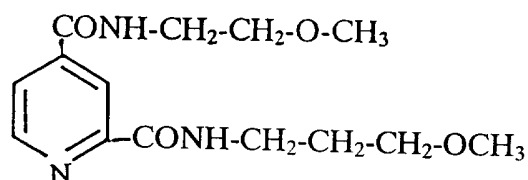
3. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad priklausomai nuo aplinkybių,
I formulėje R^1 ir $R^{1'}$, R^2 ir $R^{2'}$, n ir n' turi vienodas
reikšmes.

35

4. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad formulėje I pakaitai $-(R^1)-(OR^2)_n$
ir $-(R^{1'})-(OR^{2'})_{n'}$ yra skirtingi.

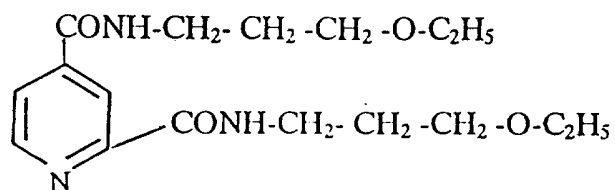
5. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad R^1 reiškia tiesios grandinės
arba šakotą C_1-C_2 -alkilą arba vandenilį.

6. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, kurio formulė yra



o taip pat šio junginio fiziologiškai priimtinas drus-
kas.

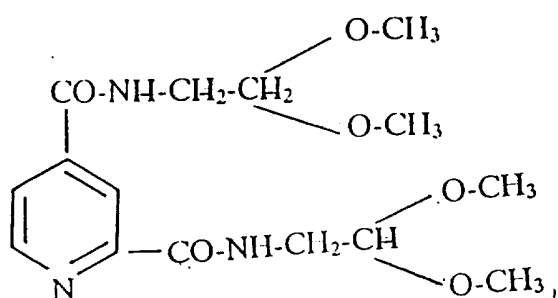
7. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, turintį formulę



o taip pat jo fiziologiškai priimtinas druskas.

8. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, kurio formulė yra

5



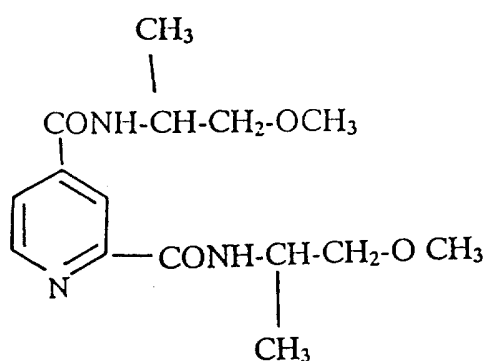
10

o taip pat šio junginio fiziologiškai priimtinas druskas.

15

9. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, kurio formulė yra

20



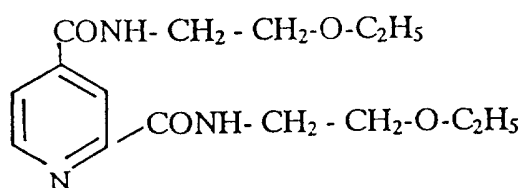
25

o taip pat šio junginio fiziologiškai priimtinas druskas.

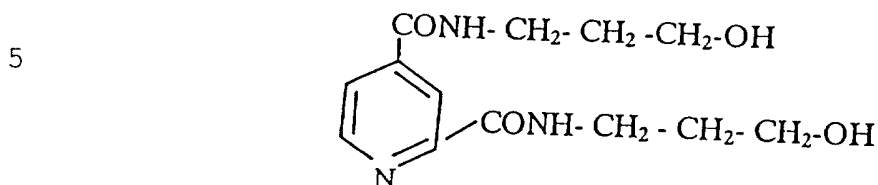
30

10. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, kurio formulė yra

35

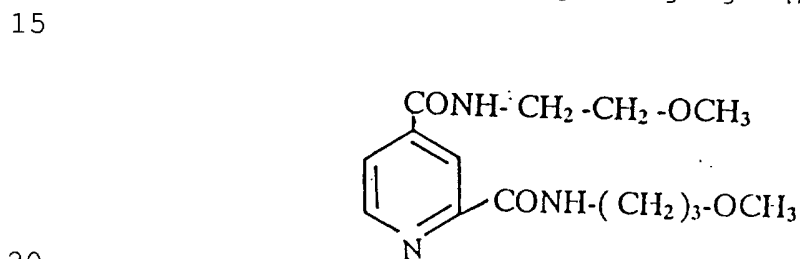


11. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, kurio formulė yra



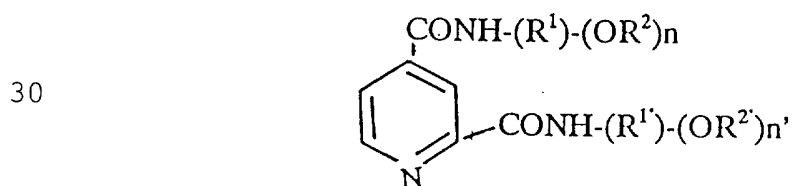
10 o taip pat šio junginio fiziologiškai priimtinas drus-
kas.

12. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, kurio formulė



o taip pat šio junginio fiziologiškai priimtinas drus-
kas.

25 13. Gavimo būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, kurio formulė



35 o taip pat šio junginio fiziologiškai priimtinas drus-
kas.

14. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad ji sudaryta iš junginio, turinčio formulę I,
kuris gali būti gautas pagal vieną iš 1-13 punktų
ir/arba iš vienos šio junginio fiziologiškai priimtinių
5 druskų su priimtinu farmacijoje užpildu.

15. Junginiai, turintys formulę I, kurie gali būti gau-
ti pagal vieną iš 1-13 punktų ir/arba viena iš jų fi-
ziologiškai priimtinių druskų, skirti panaudoti paveikti
10 kolageno ir į jį panašių medžiagų arba prolinhidrok-
silazės biosintezę.

16. Junginiai, turintys formulę I, kurie gali būti gau-
ti pagal vieną iš 1-13 punktų ir/arba viena iš jų fi-
ziologiškai priimtinių druskų, skirti panaudoti kolageno
15 ir į jį panašių medžiagų arba lizinhidroksilazės bio-
sintezės sutrikimų profilaktikai.

17. Vaistinio preparato, veikiančio į kolageno ir į jį
20 panašių medžiagų biosintezę, gavimo būdas, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad sumaišo junginį, turintį
formulę I, kuris gali būti gautas pagal vieną iš 1-
13 punktų ir/arba šio junginio fiziologiškai priimtina
druską su farmacijoje priimtinais organiniais arba ne-
25 organiniais užpildais.