

(11) Patent numeris: **3918**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 213/89**

(21) Paraiškos numeris: **IP1464**

C07D 213/81

C07D 213/79

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

A61K 31/535

A61K 31/44

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

(45) Patent paskelbimo data: **1996 04 25**

(60) SU duomenys: **SU 4895702, 1991 06 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **40 20 570.3, 1990 06 28, 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:

2, 4- ir 2, 5-pakeisti piridin-N-oksida, jų gavimo būdai, farmacinės kompozicijos ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Aprašyti 2,4- ir 2,5-pakeisti piridin-N-oksida, pasižymintys fibrozodepresiniu ir imunodepresiniu efektyvumu. Šie junginiai taip pat tinka medžiagų apykaitos tarp kolageno ir medžiagų, panašių į kolageną, sutrikimų ir Clg biosintezės sutrikimų gydymui.

Šis išradimas skirtas 2,4- arba 2,5-pakeistiems piridin-N-oksidadams, jų gavimo būdams, o taip pat farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai, ir jų gavimo būdams.

Siūlomi junginiai turi vertingas farmakologines savybes.

Junginiai, kurie stabdo fermentų prolin- ir lizinkarboksilazių veikimą, selektyviai stabdo kolageno sintezę, veikia mi hidroksilinimo reakcijas. Vykstant šioms reakcijoms, baltymo surištas prolinas arba lizinas hidroksilinasi, padedant fermentams prolin- arba lizinhidroksilazėms. Tuo atveju, kai reakciją slopina inhibitoriai, susidaro negalinti funkcionuoti nepilnai hidroksilintos kolageno molekulės, kurio nedidelį kiekį gali perduoti ląstelės į neląstelinę aplinką. Be to, nepilnai hidroksilintas kolagenas negali įsikomponuoti į kolageno matricą ir jis yra labai lengvai proteolitiškai suskaldomas. Dėl šių procesų sumažėja bendras kolageno, susikaupusio neląstelinėje aplinkoje, kiekis.

Todėl medžiagos, tinkančios prolinhidroksilazės inhibavimui, yra naudojamos, gydant tokias ligas, kurių atveju liga apsprendžia kolageno susikaupimą. Prie tokių ligų, tarp kitų faktorių, priklauso plaučių, kepenų ir odos fibrozės (sklerodermijs), o taip pat ir aterosklerozė.

Yra žinoma, kad prolinhidroksilazės poveikį stabdantys inhibitoriai, kaip, pavyzdžiui, α, α' -dipiridilas, slopina makrofagų Clg-biosintezę (W. Müller et al., FEBS Lett., 90, 218 (1978); Immunobiology, 158, 47(1978)). Taip nukrypstama nuo klasikinės komplementų aktyvavimo proceso eigos. Dėl šios priežasties prolinhidroksilazės inhibitoriai veikia taip pat, kaip

ir imunodepresantai, pavyzdžiui, imuninio komplekso sutrikimų atveju.

Žinoma, kad prolinhidroksilazės veikimą efektyviai slopina piridin-2,4- arba -2,5-dikarboksirūgštys (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem., 138, 239-245 (1984)). Tarp kitko, šie junginiai ląstelių kultūroje yra efektyvūs inhibitoriai tik esant jų labai didelėms koncentracijoms (Tschank G. et al., Biochem. J., 238, 625-633 (1987)).

DE patente Nr. A 3432094 aprašomi piridin-2,4- ir -2,5-dikarboksirūgšties esteriai, kurių alkilo dalyje yra nuo 1 iki 6 C-atomų, kaip medžiagos, skirtos prolin- ir lizinhidroksilazių poveikio slopinimui.

Tačiau šie mažą C-atomų skaičių turintys esteriai turi tą trūkumą, kad jie organizme labai greitai suskyla iki rūgščių, ir didesnės jų koncentracijos nebepasiekia ląstelės, todėl kaip vaistinės medžiagos tam tikrais atvejais mažai tinka.

DE patentuose Nr. A 3703959, 3703962 ir 3703963 bendrai aprašomi mišrūs amidoesteriai, didelį skaičių C-atomų turintys piridin-2,4- arba -2,5-dikarboksirūgšties diesteriai ir diamidai, kurie efektyviai slopina kolageno biosintezę bandymuose su gyvuliukais. Pvz., DE patente Nr. A 3703959, tarp kitų dalykų, aprašoma piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-(2-metoksietil)diamido ir piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-(3-izopropoksipropil)diamido sintezė.

DE paraiškose patentams Nr. P 382 6471.4 ir P 383 8140.6 siūlomas patobulintas piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis-(2-metoksietil)diamido gavimo būdas.

DE paraiškoje patentui Nr. P 392 4093.2 siūlomi nauji piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-bis(alkoksialkil)damidai.

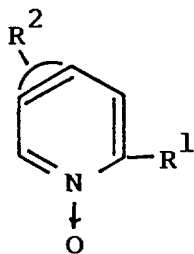
DE paraiškoje patentui Nr. P 4001002.3 aprašomas piridin-2,4- ir -2,5-dikarboksirūgščių (nitroksialkil)amidų panaudojimas vaistinių preparatų, stabdančių prolin- ir lizinhidroksilazės veikimą, gavimui.

Kaip prieštuberkulioziniai vaistai yra žinomi tiek piridin-2,4- arba -2,5-dikarboksirūgšties amidai (Hirakat et al., J. Pharm. Soc. Japan, 77, 219 (1957) ir Häring et al., Helv. Chim. Acta, 37, 147-153 (1954)), tiek ir piridin-2,4- ir -2,5-dikarboksirūgšties dihidrazidai (Itai et al., BL.Nation. Hyg. Labor. Tokyo, 74 (1957) 115-117 ir Shinohara et al., Chem. High Polymers Japan, 1958, 839).

Japonijos patente Nr. 53/28175 (78/28175) aprašomi piridin-2,4- arba -2,5-dikarboksirūgšties N,N'-bis(2-nitroksietil)-diamidai, kaip medžiagos, pasižyminčios kraujagysles plečiančiu veikimu.

Netikėtai buvo rasta, kad 2,4- arba 2,5-pakeisti piridin-N-oksidadai (žemiau duota jų bendra formulė I), o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamos druskos efektyviai stabdo lizin- ir prolinhidroksilazių veikimą bandymuose su gyvuliukais.

Išradimas apima atitinkamai 2,4- arba 2,5-pakeistus piridin-N-oksidadus, kurių bendra formulė I:



(I),

kurioje:

R^1 yra $-C(O)-X-R^3$ grupė, kurioje X yra O arba $-N(R^{3'})$ -grupė, o R^3 yra vandenilis, C_1-C_{12} -alkilas, C_2-C_{12} -alkenilas, C_2-C_{12} -alkinilas, gali būti ir benzanelintas C_5-C_7 -cikloalkilas, arilas,

arba heteroarilas, kur nurodytos R^3 liekanos neturi pakaitų arba turi vieną arba kelis vienodus arba skirtingus pakaitus R^4 , o R^4 yra halogenas, hidroksilo grupė, cianogrupė, nitrogrupė, nitroksigrupė, aminogrupė, karboksilas, C_1 - C_2 -alkoksi- grupė, C_1 - C_4 -alkoksikarbonilas, C_1 - C_4 -alkil- arba -dialkil- aminogrupė, indolilas arba fenilas, kur indolilo ir fenilo grupėse nėra pakaitų, arba yra vienas, du arba trys pakaitai, tokie kaip halogenas, nitrogrupė, C_1 - C_4 -alkilas arba C_1 - C_4 -alkoksi- grupė, kur, esant keliems pakaitams, jie gali būti vienodi arba skirtingi, arba

R^3 , tuo atveju, jeigu X yra $-N(R^{3'})-$, yra $-N(R^5)(R^6)$ liekana, kurioje R^5 ir R^6 yra vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_3 -alkilkarbonilas arba fenilas, ir

$R^{3'}$ yra toks, kaip R^3 , kur R^3 ir $R^{3'}$ yra vienodi arba skirtingi, arba R^3 ir $R^{3'}$ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro liekaną, kurios formulė II:



kurioje n yra nuo 1 iki 3 ir A yra O, S, CH_2 arba $-N(R^7)-$, kur R^7 yra vandenilis, fenilas, C_1 - C_6 -alkilas, C_2 - C_6 -alkenilas arba C_2 - C_6 -alkinilas; be to, šiose liekanose nėra pakaitų arba yra vienas arba keli vienodi arba skirtingi pakaitai, pasirinkti iš tokios grupės: halogenas, nitrogrupė, cianogrupė, karboksilas, hidroksilas, metilas, etilas, metoksi- grupė, etoksi- grupė ir trifluormetilas, arba

$-N(R^8)_2$, kurioje R^8 yra vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas, arba

$-\text{COOR}^8$, arba

$-\text{CON}(\text{R}^9)_2$ arba CONHR^7 , kuriose R^9 yra toks pats, kaip ir R^8 , arba $(\text{R}^9)_2$ yra C_4-C_6 -alkileno grandinė, kurioje nei vienoje iš CH_2 grupių nėra pakaitų, arba viena CH_2 grupė, nesanti greta azoto atomo, pakeista O, S arba $\text{N}-\text{R}^8$ liekana, arba

R^7 yra C_1-C_4 -alkoksikarbonilas arba C_3-C_7 -cikloalkilas, ir kurioje

R^2 yra toks pats kaip ir R^1 , be to, R^1 ir R^2 liekanos yra vienodos arba skirtingos,

arba R^2 yra tik 4-je padėtyje, o 5-je padėtyje yra viena iš R^3 arba R^4 liekanų;

išradimas taip pat apima ir fiziologiškai tinkamas druskas, išskyrus I bendros formulės junginius, kuriuose R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra karboksilo grupė, jos metilo arba etilo esteriai, o taip pat ir diamidai.

Be to, išradimas apima ir I bendros formulės junginių, o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamų druskų panaudojimą vaistų, stabdančių prolin- ir lizinhidroksilazių poveikį, gamyboje.

Taip pat išradimas apima I formulės junginių panaudojimą vaistams; būtent, išradimas apima I formulės junginių, kaip fibrozodepresantų ir imunodepresantų panaudojimą, o taip pat ir kaip proli- ir lizinhidroksilazių inhibitorių ir medžiagų, veikiančių mainų tarp kolageno ir panašių į kolageną medžiagų, procesą arba Clg biosintezę, panaudojimą.

Visos nurodytos alkilo liekanos, kurių C atomų skaičius didesnis už 2, gali būti tiek tiesios, tiek ir šakotos grandinės.

Be to, išradimas apima junginių, kurių bendra formulė I, gavimo būdą.

Lengviausia išradime siūlomus junginius gauti, pridedant oksidatorius, pavyzdžiui, vandenilio peroksidą arba perrūgštis, tokias kaip peracto, perfluoracto, perbenzoinę arba metachlorperbenzoinę rūgštis, esančias tirpikliuose, tokiuose kaip chlorinti angliavandeniliai, pavyzdžiui, metileno chloridas, chloroformas, tri- arba tetrachloretilenas, benzenas arba toluenas, prie oksidinamų piridino junginių, kurie taip pat gali būti ištirpinti aukščiau minėtuose tirpikliuose, ir, maišant mišinį -30°C - $+40^{\circ}\text{C}$, geriausia 0°C - $+20^{\circ}\text{C}$, temperatūrų intervale nuo 30 minučių iki 3 parų. Reakcijos pabaigą galima nustatyti, pavyzdžiui, plonasluoksne chromatografija. Išradime siūlomus junginius geriausia sintezuoti, panaudojant ekvimolinius piridino ir oksidatoriaus kiekius, arba imant maždaug iki 5 kartų oksidatoriaus perteklių.

Perrūgšties perteklių tam tikrais atvejais galima pašalinti, pavyzdžiui, leidžiant dujinį amoniaką į reakcijos tirpalą ir susidariusias nuosėdas atskirti filtruojant.

Produktą tam tikrais atvejais galima išekstrahuoti arba išskirti chromatografiškai, pavyzdžiui, chromatografuojant per silikagelį. Išskirtą produktą galima perkristalinti.

Bendrieji šio metodo principai aprašyti, pavyzdžiui, E. Lindsberg, Pyridine and its Derivatives, Interscience Publishers, New York, 1961, Part 2, p. 93.

Oksidavimo vandenilio peroksidu būdas aprašytas, pavyzdžiui, E. Ochiai, J. Org. Chem., 18, 534 (1953).

Įvairūs piridino dariniai, kurių reikia norint atlikti aprašytą oksidinimą, gali būti gaunami pagal nurodytas paraiškas patentams, kuriose aprašyti pasiekimai šioje srityje. Reikia paminėti šias DE paraiškas patentams: Nr.: P 3826471.4,

3828140.6, 3924093.2, 4001002.3, o taip pat DE patentus Nr.

A 3703959, 3703962 ir 3703963.

Išradime siūlomi I formulės junginiai pasižymi vertingomis farmakologinėmis savybėmis, o būtent yra efektyvūs prolin- ir lizinhidroksilazių inhibitoriai, bei fibrozodepresantai, imuno-depresantai ir priešaterosklerozinės medžiagos.

Antifibrozinis poveikis gali būti nustatytas, panaudojant anglies tetrachlorido indukuotos kepenų fibrozės modelį. Tam tikslui du kartus per savaitę žiurkės veikiamos CCl_4 (1 ml/kg), ištirpintu alyvmedžių aliejuje. Tiriamosios medžiagos tirpalas tinkamame organizmui tirpiklyje įvedamas per gerklę arba į pilvą du kartus per dieną. Kepenų fibrozės laipsnis nustatomas histologiškai, o kolageno kiekis kepenyse analizuojamas, nustatant oksiproliną pagal Kivirikko et al., Anal. Biochem., 19, 249f (1967) metodiką. Fibrogenezės aktyvumą galima kontroliuoti, nustatant kolageno fragmentus ir prokolageninius peptidus serume radioimunologiniu metodu. Išradime siūlomi junginiai, naudojant šį modelį, yra aktyvūs, kai jų koncentracija yra nuo 1 iki 100 mg/kg.

Fibrogenezės aktyvumą galima kontroliuoti, radioimunologiškai nustatant tipo III kolageno N-galinį propeptidą arba tipo IV kolageno N- arba C-galinius, susiūtus į tinkelį, domenų (7S-kolageną arba tipo IV-kolageną- NC_1) serume.

Tam tikslui matuojamos oksiprolino, prokolagen-III-peptido, 7S-kolageno ir tipo IV-kolageno- NC_1 koncentracijos

- a) žiurkių, nepaveiktų anglies tetrachlorido (kontrolė),
- b) žiurkių, kurioms buvo įvestas anglies tetrachloridas (CCl_4 -kontrolė),
- c) žiurkių, kurioms iš pradžių buvo įvestas CCl_4 , o po to

išradime siūlomas junginys

kepenyse. (Šį kontrolės metodą aprašė Roviller C., Experimental Toxic Injury of the Liver; in The Liver; C. Roviller, Vol.2. P. 335-476, New York, Academic Press, 1964).

Kitas priešbakterinio poveikio įvertinimo modelis yra plaučių fibrozė, indukuota bleomicino, pagal Kelley et al., J. Lab. Clin. Med., 96, 954 (1986) aprašytą metodą. Siūlomų išradime junginių poveikiui į granuliacinį audinį nustatyti gali būti panaudotas vatos tampono granulomos modelis pagal Meier et al., Experiment, 6, 469 (1950) aprašytą metodiką. Toliau išradimas smulkiau išaiškinamas pavyzdžiais.

I formulės junginiai, kaip medikamentai, gali būti naudojami farmacinių preparatų, į kuriuos įeina šie junginiai, formoje, tam tikrais atvejais kartu su farmaciškai tinkamais nešikliais. Šie junginiai gali būti naudojami kaip vaistai, pavyzdžiui, farmacinių preparatų, į kuriuos įeina šie junginiai, mišiniuose su farmaciniais organiniais arba neorganiniais užpildais formoje, tinkančioje įvesti į organizmą, pvz., į skrandį, per odą arba parenteraliniu būdu, kaip, pavyzdžiui, su vandeniu, gumiarabiku, želatina, pieno cukrumi, krakmolu, magnio stearatu, talku, augaliniu aliejumi, polialkilenglikoliais, vazelinu ir t.t.

Šiam tikslui jie gali būti įvedami per burną nuo 0,1 iki 25 mg/kg/parai, geriausia nuo 1 iki 5 mg/kg/parai, dozėmis, arba ne per virškinimo traktą nuo 0,01 iki 5 mg/kg/parai, geriausia nuo 0,01 iki 2,5 mg/kg/parai, dozėmis. Sunkiais ligos atvejais dozės gali būti padidintos. Tačiau daugeliu atvejų pakanka ir mažesnių dozių. Šios dozės skirtos suaugusiam žmogui, kurio svoris yra apie 75 kg.

Be to, išradimas apima siūlomų junginių panaudojimą, gaminant vaistus, skirtus aukščiau minėtų medžiagų apykaitos sutrikimų gydymui ir profilaktikai.

Kitas išradimo objektas yra farmacinės kompozicijos, į kurias įeina vienas arba keletas I formulės junginių ir/arba jų fiziologiškai tinkamų druskų.

Vaistų gaminimui naudojami specialistams gerai žinomi būdai. Kaip vaistai naudojami arba patys farmakologiškai aktyvūs junginiai (veiklioji medžiaga), arba geriau šie junginiai kartu su farmaciškai tinkamomis pagalbinėmis medžiagomis arba užpildais tablečių, dražė, kapsulių, žvakučių, emulsijų, suspensijų arba tirpalų formoje, kurioje veikliosios medžiagos yra iki 95 %, geriausia nuo 10 iki 75 %.

Tinkamos pagalbinės medžiagos arba užpildai norimai vaisto kompozicijai, be tirpiklių, gelį sudarančių medžiagų, žvakučių pagrindo, pagalbinių medžiagų tabletėms ir kitų užpildų kartu su veiklosiomis medžiagomis, yra, pavyzdžiui, antioksidantai, disperguojančios medžiagos, emulgikliai, putas naikinančios medžiagos, skonį suteikiančios medžiagos, konservantai, tirpinimo priedai arba dažai.

Veikliosios medžiagos gali būti įvedamos per burną, apeinant virškinamąjį traktą arba tiesiai į žarnyną.

Veiklioji medžiaga sumaišoma su tam tikslui tinkamais priedais, tokiais kaip užpildai, stabilizatoriai arba inertiniai skiedikliai, ir įprastais metodais pagaminamos reikiamos vaistų formos, tokios kaip tabletės, dražė, kapsulės, suspensijos vandens-alkoholio mišinyje arba aliejuje arba tirpalai vandenyje arba aliejuje.

Kaip inertiniai užpildai, pavyzdžiui, gali būti panaudo-

tas gumiarabikas, magnio oksidas, magnio karbonatas, kalio fosfatas, pieno cukrus, gliukozė arba krakmolas, būtent, kukurūzų krakmolas. Mišiniai gali būti gaminami tiek sauso, tiek ir drėgno granuliavimo būdu. Aliejaus tipo užpildais arba tirpikliais gali būti naudojami, pavyzdžiui, augaliniai arba gyvuliniai aliejai, tokie kaip saulėgrąžų aliejus arba žuvų taukai.

Veiklioji medžiaga, skirta poodinėms arba intraveninėms injekcijoms, pagal pageidavimą, gali būti sumaišoma su tam tikslui tinkamomis medžiagomis, tokiomis kaip tirpikliai, emulgikliai arba kitomis pagalbinėmis medžiagomis, iš kurių susidaro tirpalas, suspensija arba emulsija. Kaip tirpikliai gali būti, pavyzdžiui, fiziologinis valgomosios druskos tirpalas arba alkoholiai, tokie kaip, pavyzdžiui, etanolis, propanolis, glicerinas, taip pat cukrų, tokių kaip gliukozė arba manitas, tirpalai arba įvairių minėtų tirpiklių mišiniai.

Toliau išradimas smulkiau išaiškinamas duodamais pavyzdžiais.

Bendroji junginių sintezės metodika

Vienas ekvivalentas piridino darinio (jo gavimą žr. aprašyme) ištirpinamas metileno chloride ir kambario temperatūroje sulašinamas vienas ekvivalentas m-chlorperbenzoinės rūgšties (MCPBR), ištirpintos metileno chloride. Maišoma kambario temperatūroje tam tikrą laiką; kai pasibaigia reakcija, į mišinį, šaldant tirpalą ledu, leidžiamas dujinis amoniakas, kol nustoja kristi nuosėdos. Nuosėdos nufiltruojamos, filtratas džiovinamas magnio sulfatu ir nugarinamas tirpiklis.

Nevalytas produktas perkristalinamas arba valomas plonasluoksnės chromatografijos metodu.

Žemiau duodamuose pavyzdžiuose nurodyti junginiai gauti pagal šią bendrą metodiką.

1 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-N,N'-(2-metoksietil)amido N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-(2-metoksietil)amido ir 0,62 g MCPBR (metodika aprašyta aukščiau).

Išeiga: 620 mg (chromatografija: etilacetatas/metanolis 5/1).

Lyd. temp.: 102 °C.

2 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-N,N'-(3-metoksipropil)amido N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-N,N'-(3-metoksipropil)amido ir 1,2 g MCPBR.

Išeiga: 0,58 g (perkristalinimas: etanolis)

Lyd. temp.: 90 °C.

3 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties diamido N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties diamido ir 1,2 g MCPBR.

Išeiga: 0,8 g (perkristalinimas: etanolis).

Lyd. temp.: 260 °C.

4 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-N,N'-(2-dimetoksietil)amido N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties N,N'-(2-dimetoksietil)amido ir 1,1 g MCPBR.

Išėiga: 0,5 g (chromatografija: etilacetatas/metanolis 5/1).

Lyd. temp.: 86 °C.

5 p a v y z d y s

**Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-N,N'-(3-etoksipropil)amido
N-oksidas**

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-N,N'-(3-etoksipropil)amido ir 1,5 g MCPBR.

Išėiga: 0,34 g (chromatografija: etilacetatas/metanolis 5/1).

Lyd. temp.: 81 °C.

6 p a v y z d y s

**Piridin-2,5-dikarboksirūgšties di-N,N'-(2-metoksietil)amido
N-oksidas**

Iš 1 g piridin-2,5-dikarboksirūgšties di-N,N'-(2-metoksietil)amido ir 1,3 g MCPBR.

Išėiga: 0,4 g (perkristalinimas: etanolis).

Lyd. temp.: 137 °C.

7 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(2-metoksietil)esterio N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(2-metoksietil)esterio ir 1,3 g MCPBR.

Išėiga: 0,2 g (chromatografija: etilacetatas).

Lyd. temp.: alyva.

8 p a v y z d y s

Piridin-2,5-dikarboksirūgšties di-N,N'-etilamido N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,5-dikarboksirūgšties N,N'-dietilamido ir 1,8 g MCPBR.

Išėiga: 0,4 g (perkristalinimas: etanolis).

Lyd. temp.: 128 °C.

9 p a v y z d y s

**Piridin-2,5-dikarboksirūgšties di-N,N'-(3-metoksipropil)amido
N-oksidas**

Iš 1 g piridin-2,5-dikarboksirūgšties N,N'-(3-metoksipropil)amido ir 1,2 g MCPBR.

Išeiga: 0,3 g (perkristalinimas: dietilo eteris/metanolis).

Lyd. temp.: 128 °C.

10 p a v y z d y s

2,4-di/(morfolin-1-il)karbonil/piridin-N-oksidas

Iš 1 g 2,4-di/(morfolin-1-il)-karbonil/piridino ir 1,2 g MCPBR.

Išeiga: 0,5 g (chromatografija: etilacetatas/metanolis 5/1).

Lyd. temp.: alyva.

11 p a v y z d y s

**Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-N,N'-(4-hidroksibutil)amido
N-oksidas**

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-N,N'-(4-hidroksibutil)amido ir 0,8 g MCPBR.

Išeiga: 0,82 g perkristalinimas: etanolis)

Lyd. temp.: 88 °C.

12 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties dicikloheksilamido N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties dicikloheksilamido ir 0,75 g MCPBR.

Išeiga: 0,59 g (etanolis).

Lyd. temp.: 153 °C.

13 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(3-chlorbenzil)amido N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(3-chlorbenzil)-amido ir 0,65 g MCPBR.

Išėiga: 0,75 g (toluenas).

Lyd. temp.: 112 °C.

14 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(4-metilbenzil)amido N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(4-metilbenzil)-amido ir 1,2 g MCPBR.

Išėiga: 0,72 g (toluenas).

Lyd. temp.: 153 °C.

15 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(4-chlorbutil)esterio N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(4-chlorbutil)esterio ir 0,75 g MCPBR.

Išėiga: 0,83 g (etanolis).

Lyd. temp.: 98 °C.

16 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties dicikloheksilesterio N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties dicikloheksilesterio ir 0,75 g MCPBR.

Išėiga: 0,87 g.

Alyva, MS = 348 (M+H), molekulinė masė 347.

17 p a v y z d y s

Piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(metoksikarbonilmetil)esterio N-oksidas

Iš 1 g piridin-2,4-dikarboksirūgšties di-(metoksikarbonil-

metil)esterio ir 1,1 g MCPBR.

Išeiga: 0,81 g.

Alyva, MS = 328 (M+H), molekulinė masė 327.

18 p a v y z d y s

Farmakologinis poveikis

Norint parodyti, kad išradime siūlomi junginiai efektyviai stabdo prolin- ir lizinhidroksilazių veikimą, buvo matuotos bilirubino, tulžies rūgščių ir gama QT koncentracijos

a) nepaveiktų žiurkių (kontrolė),

b) žiurkių, paveiktų CCl_4 , ir

c) žiurkių, kurioms iš pradžių buvo įvestas CCl_4 , o po to išradime siūlomas junginys,

serume. (Šis metodas yra aprašytas Roviller, C., Experimental Toxic Injury of the Liver; in The Liver, C. Roviller, vol.2, p. 335-476, New York, Academic Press, 1964).

Rezultatai duoti 1 lentelėje.

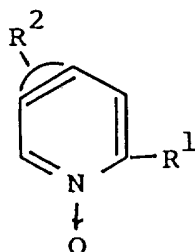
1 lentelė
Prolinhidroksilazės inhibitorių poveikis į CCl_4 sukeltą žiurkių kepenų fibrozę

Apdoro- jimas	Dozė, ^a mg/kg	N	Bilirubinas μM	Tulžies rūgštys μM	Gama-QT V/L
kontrolė	-	5	$1,76 \pm 0,27$	$26 \pm 6,8$	$2 \pm 0,5$
CCl_4	-	22	$4,98 \pm 1,06$	$81 \pm 8,7$	$5,3 \pm 1,4$
1 pav.	20	12	$6,30 \pm 5,4$	97 ± 76	$4,3 \pm 3,1$
			(0)	(0)	(27)
2 pav.	20	11	$2,90 \pm 0,94^*$	71 ± 42	$3,3 \pm 2,2$
			(65)	(18)	(59)

Lentelėje duoti rezultatai yra: vidurkis + standartinis nukrypimas; * $p < 0,05$, palyginus su paveiktų CCl_4 gyvuliukų atveju. Skaičiai, duoti skliausteliuose, rodo procentinę pagerėjimą, lyginant su CCl_4 apdorotais gyvuliukais. ^a sumarinė paros dozė, įvedant per gerklę.

Išradimo apibrėžtis

1. 2,4- arba 2,5-Pakeistų piridino N-oksido, kurių formulė I:



(I),

kurioje:

R^1 yra $-C(O)-X-R^3$ grupė, kurioje

X yra O arba $-N(R^{3'})$, o

R^3 yra vandenilis, C_1-C_{12} -alkilas, C_2-C_{12} -alkenilas, C_2-C_{12} -alkinilas, taip pat gali būti benzanelintas C_5-C_7 -cikloalkilas, arilas, arba heteroarilas; nurodytos R^3 liekanos neturi pakaitų, arba turi vieną arba keletą vienodų arba skirtingų pakaitų R^4 , kur

R^4 yra halogenas, hidroksilo grupė, cianogrupė, nitrogrupė, nitroksigrupė, aminogrupė, karboksilas, C_1-C_4 -alkosigrupė, C_1-C_4 -alkoksikarbonilas, C_1-C_4 -alkil- arba -dialkilaminogrupė, indolilas arba fenilas, kuriame gali būti vienas, du arba trys pakaitai, tokie kaip halogenas, nitrogrupė, C_1-C_4 -alkilas arba C_1-C_4 -alkoksigrupė, kur, esant keliems pakaitams, jie gali būti vienodi arba skirtingi,

arba

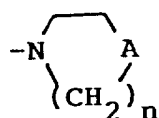
R^3 , tuo atveju, jeigu X yra $-N(R^{3'})$, yra liekana $-N(R^5)(R^6)$,

kurioje

R^5 ir R^6 yra vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis, C_1-C_4 -alkilas, C_1-C_3 -alkilkarbonilas arba fenilas, ir

$R^{3'}$ yra toks pats, kaip ir R^3 , o R^3 ir $R^{3'}$ yra vienodi arba skirtingi, arba

R^3 ir $R^{3'}$ kartu su azoto atomu, prie kurio jie prijungti, sudaro liekaną, kurios formulė II:



(II),

kurioje

n yra nuo 1 iki 3, ir

A yra O, S, CH_2 grupė arba $-\text{N}(\text{R}^7)-$, kur

R^7 yra vandenilis, fenilas, C_1 - C_6 -alkilas, C_2 - C_6 -alkenilas arba C_2 - C_6 -alkinilas, kur minėtose liekanose nėra pakaitų arba yra fenilo pakaitas, kuriame savo ruožtu gali būti vienas arba daugiau pakaitų, tokių kaip halogenas, nitrogrupė, cianogrupė, karboksilas, hidroksilas, metilas, etilas, metoksigrupė, etoksi-grupė ir trifluormetilas,

arba

$-\text{N}(\text{R}^8)_2$, kur

R^8 yra vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

arba

$-\text{COOR}^8$

arba

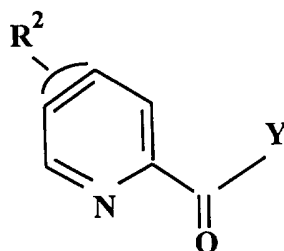
$-\text{CON}(\text{R}^9)_2$ arba CONHR^7 , kur

R^9 yra toks pats kaip ir R^8 , arba $(\text{R}^9)_2$ atveju yra C_4 - C_6 -alkileno grandinė, kurioje nei vienoje CH_2 grupėje nėra pakaitų, arba viena CH_2 grupė, nesanti greta azoto atomo, yra pakeista O, S arba $-\text{NR}^8$ -liekana,

arba

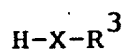
R^7 yra C_1-C_4 -alkoksikarbonilas arba C_3-C_7 -cikloalkilas, ir kurioje R^2 yra toks pats, kaip ir R^1 , o R^1 ir R^2 liekanos yra vienodos arba skirtingos, arba R^2 yra tik 4-je padėtyje, o 5-je padėtyje yra viena iš R^3 arba R^4 liekanų, ir jų fiziologiškai tinkamų druskų, išskyrus I formulės junginius, kuriuose R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra karboksilas, jo metilo ir etilo esteris, o taip pat jo dietilamidai, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atlieka mainų reakciją tarp

a) junginio, kurio formulė III:



(III),

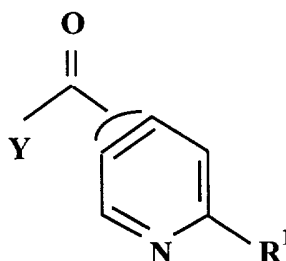
kurioje Y yra halogenas, hidroksilo grupė arba alkoksigrupė, ir junginio, kurio formulė IV:



(IV),

kurioje X ir R^3 turi aukščiau nurodytas reikšmes, arba atlieka mainų reakciją tarp

b) junginio, kurio formulė V:



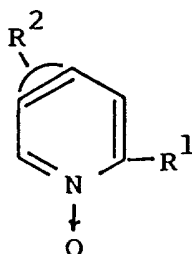
(V),

kurioje Y yra halogenas, hidroksilo grupė arba alkoksigrupė, ir junginio, kurio formulė VI:



kurioje X ir R^3 turi aukščiau nurodytas reikšmes, esant reikalui, į šoninę grandinę R^3 įveda kitą pakaitą, ir taip gautus junginius paverčia N-oksidaais, ir, jeigu reikia, gautą junginį paverčia jo fiziologiškai tinkama druska.

2. 2,4- arba 2,5-pakeistų piridin-N-oksidų, kurių formulė I:



(I),

kurioje:

R^1 yra $-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{R}^3$ grupė, kurioje

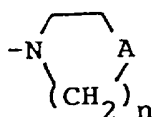
X yra O arba $\text{N}(\text{R}^{3'})$ grupė, o

R^3 yra vandenilis, C_1-C_6 -alkilas, C_2-C_6 -alkenilas, C_2-C_6 -alkinilas, C_5-C_7 -cikloalkilas, arilas arba heteroarilas, kur nurodytose R^3 liekanose nėra pakaitų, arba yra vienas arba du vienodi arba skirtingi pakaitai R^4 , kur

R^4 yra halogenas, hidroksilo grupė, cianogrupė, aminogrupė, karboksilas, C_1-C_4 -alkoksigrupė, C_1-C_4 -alkoksikarbonilas, C_1-C_4 -alkil- arba -dialkilaminogrupė arba fenilas, kuriame nėra pakaitų, arba yra vienas pakaitas, toks kaip halogenas, C_1-C_2 -alkilas arba C_1-C_2 -alkoksigrupė, ir

$\text{R}^{3'}$ yra toks pats, kaip ir R^3 , o R^3 ir $\text{R}^{3'}$ yra vienodi arba skirtingi, arba

R^3 ir $R^{3'}$ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro liekaną, kurios formulė II:



(II),

kurioje

n yra nuo 1 iki 3, ir

A yra O, CH_2 grupė arba $N(R^7)$, kur

R^7 yra vandenilis, fenilas, C_1 - C_6 -alkilas, o šios nurodytos liekanos neturi pakaitų, arba yra pakeistos fenilu, kuriame savo ruožtu gali būti vienas arba keletas vienodų arba skirtingų pakaitų, tokių kaip halogenas, nitrogrupė, cianogrupė, karboksilas, hidroksilas, metilas, etilas, metoksigrupė, etoksigrupė ir trifluorometilas,

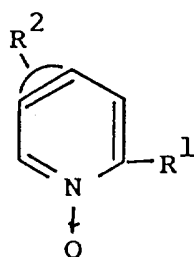
R^7 yra C_1 - C_4 -alkoksikarbonilas arba C_3 - C_7 -cikloalkilas, ir kurioje

R^2 yra toks pats, kaip ir R^1 , o R^1 ir R^2 liekanos yra vienodos arba skirtingos, arba

R^2 yra tik 4-je padėtyje, o 5-je padėtyje yra viena iš R^3 arba R^4 liekanų,

bei jų fiziologiškai tinkamų druskų, išskyrus I formulės junginius, kuriuose R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi ir yra karboksilas, jo metilo arba etilo esteriai, o taip pat jo diamidai, gavimo būdas pagal 1 punktą.

3. 2,4- arba 2,5-pakeistų piridin-N-oksidų, kurių formulė I:



(I),

kurioje

R^1 yra $-C(O)-X-R^3$ grupė, kurioje

X yra O arba $-N(R^{3'})$ -grupė, o

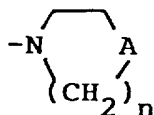
R^3 yra vandenilis, C_1-C_5 -alkilas, C_6 -cikloalkilas, fenilas arba piridilas, kur nurodytos R^3 liekanose nėra pakaitų, arba turi vieną arba du vienodus pakaitus R^4 , o

R^4 yra hidroksilo grupė, aminogrupė, karboksilas, C_1-C_4 -alkoksigrupė, C_1-C_4 -alkoksikarbonilas arba fenilas, kuriame gali būti vienas metilas arba metoksigrupė,

ir

$R^{3'}$ yra toks pats, kaip ir R^3 , o R^3 ir $R^{3'}$ yra vienodi arba skirtingi, arba

R^3 ir $R^{3'}$ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro liekaną, kurios formulė II:



(II),

kurioje

n yra 2, ir

A yra O arba CH_2 ,

ir kurioje

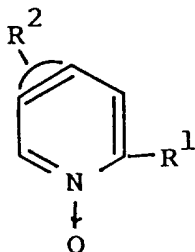
R^2 yra toks pats, kaip ir R^1 , o R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi,

arba

R^2 yra tik 4-je padėtyje, o 5-je padėtyje yra viena iš R^3 arba R^4 liekanų,

o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamų druskų, išskyrus I formulės junginius, kuriuose R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi, ir yra karboksilas, jo metilo arba etilo esteriai, o taip pat jo diamidai, gavimo būdas pagal 1 punktą.

4. 2,4- arba 2,5-pakeisti piridin-N-oksidai, kurių formulė I:



(I),

kurioje

R^1 yra $-C(O)-X-R^3$ grupė, kurioje

X yra O arba $-N(R^{3'})$ -grupė, o

R^3 yra vandenilis, C_1-C_{12} -alkilas, C_2-C_{12} -alkenilas, C_2-C_{12} -alkinilas, taip pat gali būti benzanelintas C_5-C_7 -cikloalkilas, arilas arba heteroarilas, kur nurodytoje liekanoje R^3 nėra pakaitų, arba yra vienas arba keletas vienos arba skirtingų pakaitų R^4 , o

R^4 yra halogenas, hidroksilo grupė, cianogrupė, nitrogrupė, nitroksigrupė, aminogrupė, karboksilas, C_1-C_4 -alkoksigrupė, C_1-C_4 -alkoksikarbonilas, C_1-C_4 -alkil- arba -diakilamino grupė, indolilas arba fenilas, kur indolilo arba fenilo liekanose gali būti vienas, du arba trys pakaitai, tokie kaip halogenas, nitrogrupė, C_1-C_4 -alkilas arba C_1-C_4 -alkoksigrupė, ir, jei yra keli pakaitai, jie gali būti vienodi arba skirtingi,

arba

R^3 tuo atveju, jeigu X yra $-N(R^{3'})$ -grupė, yra $-N(R^5)(R^6)$

liekana, kurioje

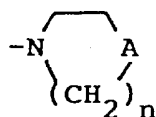
R^5 ir R^6 yra vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis,

C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_3 -alkilkarbonilas arba fenilas

ir

$R^{3'}$ yra toks pats, kaip ir R^3 , o $R^{3'}$ ir R^3 liekanos yra vienodos arba skirtingos, arba

R^3 ir $R^{3'}$ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro liekaną, kurios formulė II:



(II),

kurioje

n yra nuo 1 iki 3, o

A yra O, S, CH_2 arba $-N(R^7)$ -grupė, kurioje

R^7 yra vandenilis, fenilas, C_1 - C_6 -alkilas, C_2 - C_6 -alkenilas arba C_2 - C_6 -alkinilas, o šios nurodytos liekanos neturi pakaitų, arba turi fenilo pakaitą, kuriame gali būti vienas arba keletas pakaitų, vienodų arba skirtingų, tokių kaip halogenas, nitrogrupė, cianogrupė, karboksilas, hidroksilas, metilas, etilas, metoksigrupė, etoksigrupė ir trifluormetilas,

arba

$-N(R^8)_2$, kur

R^8 yra vandenilis arba C_1 - C_3 -alkilas,

arba

$-COOR^8$

arba

$-\text{CON}(\text{R}^9)_2$ arba CONHR^7 , kur

R^9 yra toks pats, kaip R^8 , arba $(\text{R}^9)_2$ atveju - yra C_4 - C_6 -alkileno grandinė, kurioje nei viena grupė yra nepakeista, arba viena CH_2 grupė, nesanti greta azoto atomo, yra pakeista O, S arba $\text{N}-\text{R}^8$ liekana,

arba

R^7 yra C_1 - C_4 -alkoksikarbonilas arba C_3 - C_7 -cikloalkilas, ir kurioje

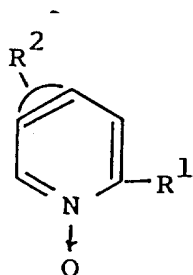
R^2 yra toks pats, kaip ir R^1 , o R^1 ir R^2 liekanos yra vienodos arba skirtingos,

arba

R^2 yra tik 4-je padėtyje, o 5-je padėtyje yra viena iš R^3 arba R^4 liekanų,

o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamos druskos, pasižyminčios biologiniu aktyvumu.

5. 2,4- arba 2,5-pakeisti piridin-N-oksidadai, kurių formulė I:



(I),

kurioje

R^1 yra $-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{R}^3$ grupė, kurioje

X yra O arba $-\text{N}(\text{R}^{3'})$ grupė, o

R^3 yra vandenilis, C_1 - C_6 -alkilas, C_2 - C_6 -alkenilas, C_2 - C_6 -alkinilas, C_5 - C_7 -cikloaliklas, arilas arba heteroarilas, kur nurodytos R^3 liekanos neturi pakaitų, arba turi vieną arba kelis vienodus arba skirtingus pakaitus R^4 , o

R^4 yra halogenas, hidroksilas, cianogrupė, aminogrupė,

karboksilas, C_1-C_4 -alkoksigrupė, C_1-C_4 -alkoksikarbonilas, C_1-C_4 -
-alkil- arba -dialkilaminogrupė arba fenilas, kuriame gali nebūti
pakaitų, arba būti vienas halogenas, C_1-C_2 -alkilas arba C_1-C_2 -
-alkoksigrupė,

ir

$R^{3'}$ yra toks pats, kaip ir R^3 , o R^3 ir $R^{3'}$ liekanos yra vienodos
arba skirtingos, arba
 R^3 ir $R^{3'}$ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, su-
daro liekaną, kurios formulė II:



kurioje

n yra nuo 1 iki 3, o

A yra O, CH_2 arba $-N(R^7)-$ grupė, kurioje

R^7 yra vandenilis, fenilas, C_1-C_6 -alkilas, kur nurodytose
liekanose nėra pakaitų, arba yra fenilo pakaitas, kuriame gali
būti vienas arba keletas vienodų arba skirtingų pakaitų, tokių
kaip halogenas, nitrogrupė, cianogrupė, karboksilas, hidroksi-
las, metilas, etilas, metoksigrupė, etoksigrupė ir trifluorme-
tilas,

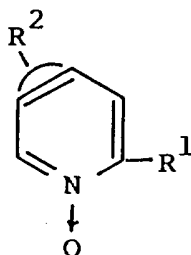
R^7 yra C_1-C_4 -alkoksikarbonilas arba C_3-C_7 -cikloalkilas,
ir kurioje

R^2 yra toks pats, kaip R^1 , o R^1 ir R^2 yra vienodi arba
skirtingi,

arba R^2 yra tik 4-je padėtyje, o 5-je padėtyje yra viena iš R^3
arba R^4 liekanų,

o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamos druskos, inhibuojančios
prolin- ir lizinhidroksilazes.

6. 2,4- ir 2,5-pakeisti piridin-N-oksidai, kurių formulė I:



(I),

kurioje

R^1 yra $-C(O)-X-R^3$ grupė, kurioje

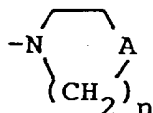
X yra O arba $-N(R^{3'})-$ grupė, ir

R^3 yra vandenilis, C_1-C_5 -alkilas, C_6 -cikloalkilas, fenilas arba piridilas, kur nurodytoje liekanoje R^3 gali būti vienas arba du vienodi pakaitai R^4 , kur

R^4 yra hidroksilo grupė, aminogrupė, karboksilas, C_1-C_4 -alkoksigrupė, C_1-C_4 -alkoksikarbonilas arba fenilas, kuriame nėra pakaitų, arba yra vienas metilas arba metoksigrupė

ir

$R^{3'}$ yra toks pats, kaip ir R^3 , o R^3 ir $R^{3'}$ yra vienodi arba skirtingi, arba R^3 ir $R^{3'}$ kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro liekaną, kurios formulė II:



(II),

kurioje

n yra 2, ir

A yra O, CH_2 ,

ir kurioje

R^2 yra toks pats, kaip ir R^1 , o R^1 ir R^2 yra vienodi arba skirtingi, arba

R^2 yra tik 4-je padėtyje, o 5-je padėtyje yra viena iš

R^3 arba R^4 liekanų,

o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamos druskos, pasižyminčios fibrozodepresiniu ir imunodepresiniu poveikiais.

7. Farmacinė kompozicija, į kurią įeina veiklioji medžiaga ir reikiami priedai, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad veikliąja medžiaga naudojami I formulės junginiai pagal bet kurį iš 4-6 punktų.

8. Vaisto formos gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad I formulės junginius pagal bet kurį iš 4-6 punktų ir farmaciškai tinkamus užpildus paverčia vartojimui tinkama vaisto forma.

9. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, skirta panaudoti vaistų, gydančių medžiagų apykaitos sutrikimus, gamybai.