

(19)



(10) **LT 5589 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5589** (51) Int. Cl. (2006): **C07D 207/00**
A61P 25/00
(21) Paraiškos numeris: **2008 075** **A61P 21/00**
A61P 29/00
(22) Paraiškos padavimo data: **2008 09 22**
(41) Paraiškos paskelbimo data: **2009 06 25**
(45) Patento paskelbimo data: **2009 08 25**
(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP2007/052424**
(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2007 03 15**
(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2008 09 22**
(30) Prioritetas: **P-06-45, 2006 03 16, LV**
(72) Išradėjas:
Grigory VEINBERG, LV
Maksim VORONA, LV
Liga ZVEJNIECE, LV
Aleksandrs CHERNOBROVIJS, LT
Ivars KALVINSH, LV
Ligita KARINA, LV
Maija DAMBROVA, LV
(73) Patento savininkas:
AKCIJU SABIEDRIBA „OLAINFARM”, Rupnicu iela 5, 2114 Olaine, LV
(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabolienės kontora METIDA, Verslo
centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
N-karbamoilmetil-4-(R)-fenil-2-pirolidinonas, jo gavimo būdas ir farmacinis
panaudojimas

- (57) Referatas:

Išradimas susijęs su N-karbamoilmetil-4-fenil-2-pirolidinono R-enantiomero (R-karfedonas) farmakologiniu įvertinimu. Jo gavimo būdas apima 4(R)-fenil-2-pirolidinono N-alkilinimą su etilo bromacetatu, naudojant stiprią bazę ir tarpinio junginio N-etoksikarbonilmetil-4(R)-aril-2-pirolidinono poveikį amoniakui.

Išradimo esmė

Išradimas susijęs su biologiškai aktyvaus N-karbamoilmetil-4-aril-2-pirolidinono R-enantiomero ir lengvo ir veiksmingo jo gavimo būdo suradimu.

Yra žinoma, kad žmonės stresinėje situacijoje arba esant psichomocinei įtampai, demonstruoja iracionalaus arba neadekvataus elgesio formas, protinio pajėgumo sutrikimus, sulėtintą reakciją ir eilę padaugėjusių klaidingų sprendimų ir t.t.

Taigi, ypatingos svarbos turi suradimas vaistų, palengvinančių arba užkertančių kelią stresinio faktoriaus poveikiui. Tuo tikslu yra taikomi nootropiniai GABA dariniai: fenibutas ir baklofenas, aprašyti D. Mashkovsky "Medicinal drugs", Moscow, MEDITSINA Publishers, 1988; I dalis, 70-79 ps. Tačiau juos naudojant atsiranda mieguistumas, depresija, galvos svaigimas, sulėtintos psichomotorikos reakcijos ir kt.

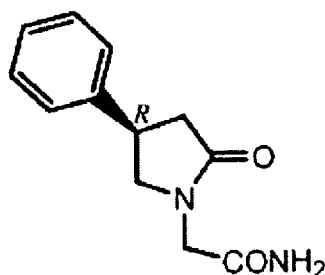
Palyginus su GABA dariniais, kitas šiam tikslui plačiai naudojamas agentas N-karbamoilmetil-4-aril-2-pirolidinonas (karfedonas, INN), nurodytas VIDAL, Russian medicinal drugs, "AstraFarmServis" Publisher, 2005, p. B-967), kuris gali būti laikomas kaip žymiai perspektyvesnis psicho-stimuliatorius dėl silpnesnių išreikštų šalutinių poveikių.

Karfedono R- ir S-enantiomerų formos ir jų farmakologinės savybės nėra žinomos. Šiandien yra kalbama tik apie raceminio karfedono farmakologinės savybės, tačiau duomenų, susijusių su jo R- ir S-enantiomerų farmakologinėmis savybėmis, nėra. Šios labai svarbios informacijos nebuvimas taip pat neleidžia adekvačiai įvertinti realų medicinoje naudojamą karfedono farmacinį potencialą, nes realybėje jis išreiškiamas R- ir S-enantiomerų mišiniu, kuris gali pateikti skirtingas farmakologines savybes.

Šiame išradime mes atskleidėme gryno R- ir S- karfedono gamybos būdus ir netikėtai atradome, kad R-karfedonas, kaip antidepresantas, analgetikas, raumenų relaksantas ir psicho-stimuliacinis junginys yra veiksmingesnis, negu raceminis karfedonas arba S-karfedonas.

Esmė ir aprašymas

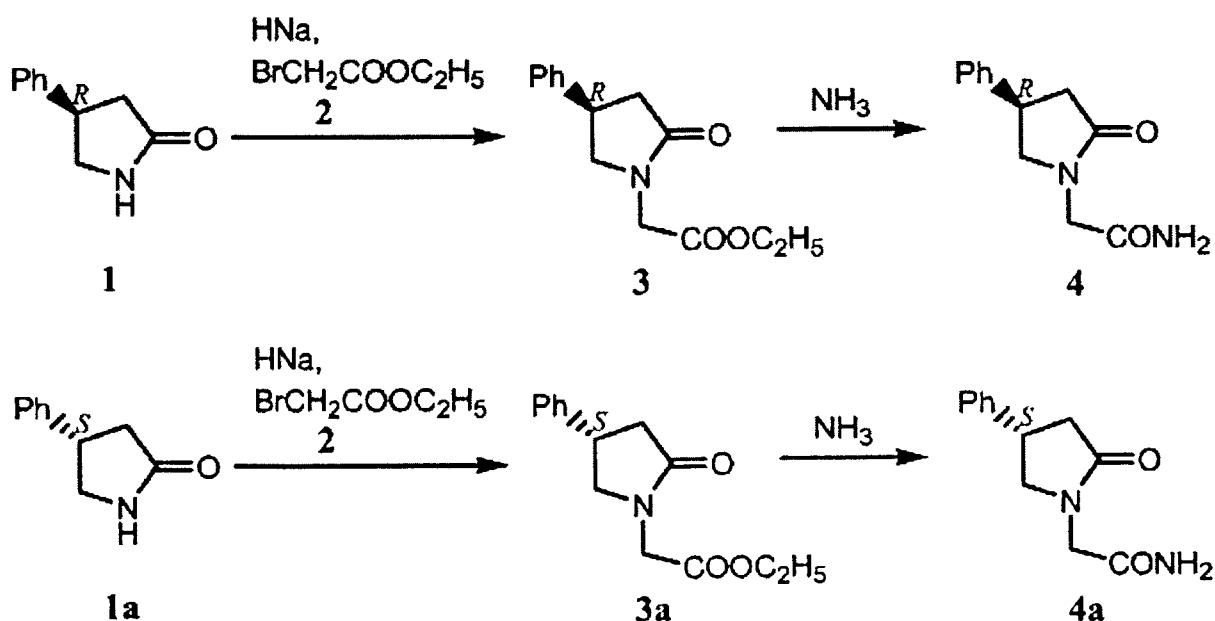
Išradimas susijęs su 4-fenil-1-pirolidinacto rūgšties amido R-enantiomeru. Konkrečiau, išradimas susijęs su N-karbamoilmetil-4(R)-fenil-2-pirolidinonu, kurio formulė:



nauju, turinčiu farmakologinę reikšmę cheminiu junginiu ir jo gavimo būdu.

Išradimo detalus aprašymas

Kaip mes atradome, R-karfedono **4**, kaip ir S-karfedono **4a**, gavimas gali būti lengvai pasiekiamas turimo 4(R)-fenil-2-pirolidinono (**1**) arba 4(S)-fenil-2-pirolidinono (**1a**) N-alkiliniu su etilo bromacetatu (**2**), naudojant stiprią bazę, ir po to sekančia tarpinių 2-pirolidinonų **3** ir **3a** etoksikarbonilo grupės transformacija į karbamoilo funkciją, veikiant amoniaku.



Sekantys pavyzdžiai iliustruoja išradimo sintetinę dalį.

1 pavyzdys

N-karbamoilmetil-4(R)-fenil-2-pirolidonas (4). 4(R)-fenil-2-pirolidono (**1**) (345 mg, 2,14 mM) 1,4-dioksane (30 ml) tirpalo buvo pridėta į natrio hidrido

(56 mg, 2,35 mM) 1,4-dioksane (30 ml) suspensiją. Mišinys buvo kaitinamas $80\pm 90^{\circ}\text{C}$ 30 min. periodu ir po to vėsinamas iki kambario temperatūros. Buvo pridėta etilo bromacetato (393 mg, 2,37 mM) ir reakcijos mišinys buvo grįžtamajame šaldytuve $110\pm 120^{\circ}\text{C}$ 6 valandas. Gautas mišinys buvo koncentruojamas sumažintame slėgyje. Nuosėdos buvo valomos kolonėline chromatografija su silikageliu su etilacetato-heksano mišiniu 1:1, turinčiu N-etoksikarbonilmetil-4(R)-fenil-2-pirolidinono (**3**) (338 mg, 64%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+4,6^{\circ}$ (c=3, MeOH). ^1H NMR (CDCl_3), δ : 1,28 (3H, t, CH_2CH_3); 2,59 (1H, d, d, 3- CH_2); 2,87 (1H, d, d, 3- CH_2); 3,54 (1H, t, 5- CH_2); 3,64 (1H, kvintetas, 4-CH); 3,83 (1H, t, 5- CH_2); 4,11 (2H, s, NCH_2CO); 4,20 (2H, q, CH_2CH_3); 7,20-7,39 (5H, m, C_6H_5).

N-etoksikarbonilmetil-4(R)-fenil-2-pirolidinono (**3**) (250 mg, 1,01 mM) metanolyje (30 ml) tirpalas prisotinamas dujino amoniako srove 5 valandas. Reakcijos mišinys buvo koncentruotas sumažintame slėgyje ir nuosėdos buvo valomos kolonėline chromatografija su etilacetato-heksano mišiniu 1:1 silikagelyje, paduodant N-karbonilmetil-4(R)-fenil-2-pirolidinoną (**4a**) (187 mg, 85%). M.p. $107,5\text{-}108^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+8,5^{\circ}$ (c=3, MeOH). ^1H NMR (CDCl_3), δ : 2,61 (1H, d, d, 3- CH_2); 2,87 (1H, d, d, 3- CH_2); 3,54 (1H, t, 5- CH_2); 3,66 (1H, kvintetas, 4-CH); 3,89 (1H, t, 5- CH_2); 4,00 (2H, s, NCH_2CO); 5,68 ir 6,21 (1H ir 1 H, br. s. ir br. s, NH_2); 7,20-7,40 (5H, m, C_6H_5).

2 pavyzdys

N-karbamoilmetil-4(S)-fenil-2-pirolidonas (4a). 1 pavyzdyje pakeičiant pirolidinoną **1** 4(S)-fenil-2-pirolidinonu (**1a**), buvo gautas S-enantiomerinis N-karbamoilmetil-4(S)-fenil-2-pirolidonas (**4a**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+8,3^{\circ}$ (c=3, MeOH). ^1H NMR (CDCl_3), δ : 2,61 (1H, d, d, 3- CH_2); 2,87 (1H, d, d, 3- CH_2); 3,54 (1H, t, 5- CH_2); 3,66 (1H, kvintetas, 4-CH); 3,89 (1H, t, 5- CH_2); 4,00 (2H, s, NCH_2CO); 5,68 ir 6,21 (1H ir 1H, br. s. ir br. s, NH_2); 7,20-7,40 (5H, m, C_6H_5).

Remiantis išradimu, mes atlikome N-karbamoilmetil-4-aril-2-pirolidinono R- ir S-enantiomerų antidepresanto, raumenų relaksanto, lokomotorinių ir analgetinių savybių palyginamąjį tyrimą ir palyginome su tais, kurie yra gaunami su raceminiu (karfedonas) (1-3 lentelė). Netikėtai mes suradome, kad R-karfedonas įgyja labiau išreikštas pageidaujamas farmakologines savybes, palyginus su S-karfedonu.

1 lentelėje pateikti duomenys rodo labai gerą karfedono R-enantiomero antidepresinį aktyvumą, naudojant standartinį Porsolt dirbtinį plaukimo testą (FST). Po pirminio poveikio R-karfedonu **1**, gyvūnai visą laiką buvo judrūs. Tuo atveju, kai gyvūnai buvo veikiami raceminiu karfedonu, nejudamumo periodas buvo žymiai trumpesnis. Priešingai, pelės kontrolinėse ir S-karfedono grupėse demonstravo būdingą FST testo sąlygoms elgesį, registruotą kaip imobilizacijos atsakas streso faktoriui.

Buvo stebimas panašus R-karfedono pranašumas palyginus su S-karfedonu ir racematu eksperimentuose, apibūdinančiuose pelių motorikos aktyvumą standartiniame atviro lauko teste (2 lentelė). Tiriamųjų junginių *i. p.* skyrimas lygiomis 50 mg/kg dozėmis sukėlė ištestą ir pastovų gyvūnų aktyvumo padidėjimą R-karfedono atveju, kuris 120 min. stebėjimo periodo pabaigoje buvo maždaug du kartus didesnis negu S-karfedono sukeltas aktyvumas.

3 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad tiriamųjų junginių vienodas raumenų relaksanto aktyvumas ir analgetinis poveikis buvo pasiektas mažesnėmis R-karfedono, negu S-karfedono, dozėmis.

1 lentelė

Tiriamųjų junginių antidepresinės savybės, remiantis Porsolt* dirbtinio plaukimo testu (FST)**

Tiriamoji medžiaga	Imobilizacijos laikas, s*
Kontrolinė	215±10
Karfedonas	35±12 ^{***}
R-karfedonas	0 ^{***}
S-karfedonas	110±12 ^{***}

R. D. Porsolt, et. al., Arch. Intern. Pharmacodynamie, 1977, vol. 229, p. 327-336.

** 100 mg/kg dozės *i. p.* junginių skyrimas 1 valandą prieš tyrimą moteriškos giminės ICR pelėms

* P > 0,05 vs kontrolinę

*** P > 0,001 vs kontrolinę

2 lentelė. Lokomotorinio aktyvumo* charakteristikos po tiriamųjų junginių i. p. skyrimo moteriškos giminės ICR pelėms 50 mg/kg dozės*

Tiriamoji medžiaga	Horizontaliosios veiklos rezultatai (min.)			Vertikaliosios veiklos rezultatai (min.)			Tiriamosios veiklos rezultatai (min.)		
	30	60	120	30	60	120	30	60	120
Kontrolinė	47,3±2,1	25,5±1,7	21,6±1,8	10,3±1,1	7,5±0,9	4,1±0,7	18,7±1,9	16,8±1,8	11,3±1,3
Karfedonas	72,3"±6,0	61,4"±6,7	49,4"±5,8	12,3±4,0	10,9±2,5	7,9±2,0	14,8±3,0	19,1±4,8	17,8±2,8
R- karfedonas	77,9"±5,7	80,4"±6,5	78,4"±7,1	10,0±1,5	12,5±3,2	11,6±4,0	15,5±2,9	16,4±3,6	17,8±4,7
S- karfedonas	56,3±5,7	43,3"±6,6	36,4±7,1	7,0±1,6	7,0±2,8	4,9±1,7	5,5"±1,5	7,8±4,2	11,5±2,8

M. L. Weischer, Psychopharmacology 1976; 50; 275; " P < 0,05 ANOVA testas po Studen'o t-testo.

3 lentelė. Tiriamųjų junginių veiksmingos dozės, atsakingos už vienodą raumenų relaksanto aktyvumą¹ ir analgetinį poveikį² moteriškos lyties ICR pelėse

Tiriamoji medžiaga	ED ₅₀ (mg/kg)*			
	Raumenų relaksanto aktyvumas			Analgetinis poveikis
	Kamino testas	Trakcija	Besisukantis velenas	Karšta lėkštė
R-karfedonas	199±38	456±122	193±26	10±42
S-karfedonas	286±78	548±75	459±87	50±63

* i.p. skyrimas 50; 100; 250 ir 500 mg/kg dozėmis;

¹N. W. Dunham, et. al., J. Am. Pharm. Assoc., 46:208, 1957.

²N. B. Eddy, D. Leimbach, J. Pharmacol. Experimental Therapy, 1953, vol. 107, N 3, p. 358-393.

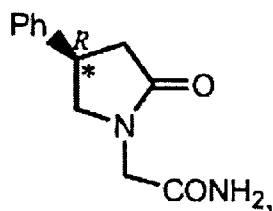
LT 5589 B

LT 5589 B

Gauti rezultatai įrodė didelę R-karfedono terapinę reikšmę, viršijančią raceminio karfedono reikšmę, nes pastarojo farmacinės savybės yra negatyviai veikiamos S-karfedonu, kuris apibūdinamas žemesniu ir kai kuriuose eksperimentuose žymiai silpnesniu aktyvumu.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-karbamoilmetil-4(R)-fenil-2-pirolidinonas (I):



(I)

kuriame * žymi chralinį anglies atomą, pasižymintis neurotropiniu aktyvumu.

2. (I) formulės junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti kaip antidepresantas.
3. (I) formulės junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti kaip priešstresinis agentas.
4. (I) formulės junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti kaip lokomotorinio aktyvumo modulatorius.
5. (I) formulės junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti kaip raumenų relaksantas.
6. (I) formulės junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti kaip analgetikas.
7. (I) junginio pagal 1 punktą gavimo būdas 4(R)-fenil-2-pirolidinono N-alkiliniu su etilo bromacetatu, po ko seka tarpinio junginio N-etoksikarbonilmetil-4(R)-aril-2-pirolidinono karbamoilinimas su amoniaku.