ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 07.11.91

(32) 07.11.91, 15.11.90

(31) 91SE/9100753, 90/9003652

(33) WO, SE

(40) 16.02.94

(21) 809-93

(13) A3

5(51)

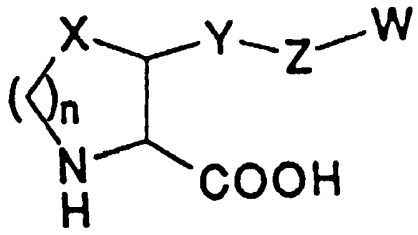
C 07 F 9/576
C 07 F 9/6509
A 61 K 31/675

(71) AKTIEBOLAGET ASTRA, Södertälje, SE;

(72) Claesson Alf, Rönninge, SE;

(54) Nové heterocyklické sloučeniny jako antagonisty excitace receptorů aminokyselin, způsoby jejich výroby a jejich použití

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená iminoskupinu, methylenovou skupinu, benzyliden, 1,1-allyliden, 1,1-alkylidenovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo skupinu vzorce D-E, kde D, který je částí kruhu, znamená atom dusíku a E představuje alkylovou nebo acylovou skupinu, které vždy obsahují 1 až 7 atomů uhlíku, aroylovou skupinu, popřípadě substituovanou allylovou, benzylovou nebo propargylovou skupinu, Y znamená atom uhlíku nesoucí hydroxy nebo aminoskupinu nebo znamená karbonylovou skupinu, Z znamená skupinu obsahující 1 až 4 methylenové skupiny nebo 1,3- allylidenovou nebo 1,3-propargylidenovou skupinu, W předtavuje skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, s 1 až 16 atomy uhlíku, alkyl s 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovaný fenylem, acyloxymethyl nebo acyloxyethyl,n, pokud X neobsahuje atom dusíku v kruhu, znamená číslo 1 nebo 2 nebo pokud X obsahuje atom dusíku, představuje číslo 2. jsou určeny pro použití jako analgetiky, protikřečové a antiischemické prostředky.



(I)

809-93

Nové heterocyklické sloučeniny jako antagonisty excitace receptorů aminokyselin, způsoby jejich výroby a jejich použití

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových piperazinových, piperidinových a pyrrolidinových sloučenin, způsobů jejich výroby, jejich použití a farmaceutických prostředků, které je obsahují. Tyto sloučeniny jsou antagonisty N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů a jsou vhodné pro ošetřování chorob, o kterých je známo, že jsou citlivé na blokádu receptoru aminokyseliny excitovaného NMDA, zvláště při ošetřování chorobných stavů, jako je bolest, úzkost a cerebrální ischemie.

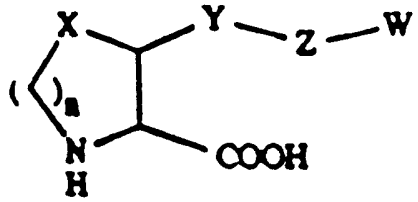
Dosavadní stav techniky

Receptory pro excitaci aminokyselin (hlavně L-glutamát a L-aspartát) se široce používají pro ošetřování centrálního nervového systému obratlovců. Příliš velké uvolňování těchto kyselých aminokyselin je způsobeno řadou neuropatologických stavů, a proto se hledají možné antagonisty receptorů, jako nové terapeutické prostředky. Při modelech lidských chorob na zvířatech se ukázalo, že NMDA antagonisty mají protikřečový účinek (srov. například Lehmann a kol., J. Pharmacol. Exp. Therap. 246 , 65-75 /1988/. Tyto vlastnosti mají za následek, že NMDA antagonisty jsou vhodné jako nové antiepileptické prostředky. NMDA antagonisty také poskytují ochranu proti odumírání neuronálních buněk způsobenému nepřiměřenou stimulací (Boast a kol., Brain Res. 442, 345-348 /1982/) a mohou se používat při ošetřování ischemických a hypoxických stavů a také neurodegenerativních chorob, např. Alzheimerovy choroby. Intratekální injekce NMDA antagonistů má analgetický účinek (Cahusac a kol., Neuropharmacology 23, 719-724

/1984/). Tyto antagonisty mohou být také vhodné při ošetřování migrény, úzkosti a chorob spojených s luteinovou hormonální sekrecí. Sloučeniny, které jsou NMDA antagonisty a náleží ke kyselinám 2-piperidinkarboxylovým substituovaným fosfonoalkylovou skupinou, jsou popsány například v US patentu č. 4 746 653. Kyselina cis-4-fosfomethyl-2-piperidinkarboxylová je zmíněna jako příklad této skupiny sloučenin a je uvedena rovněž v J. Med. Chem. 32, 827-833 /1989/.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká nové skupiny NMDA antagonistů definovaných obecným vzorcem I



(I)

ve kterém

X znamená iminoskupinu, methylenovou skupinu, benzyliden, 1,1-allyliden, 1,1-alkylidenovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo skupinu vzorce D-E, kde D, který je částí kruhu, znamená atom dusíku a E představuje přímou nebo rozvětvenou nižší alkylovou nebo acylovou skupinu, které vždy obsahují 1 až 7 atomů uhlíku, aroylovou skupinu, popřípadě substituovanou allylovou, benzylovou nebo propargylovou skupinu,

Y znamená atom uhlíku nesoucí hydroxyskupinu nebo aminoskupinu nebo znamená karbonylovou skupinu,

Z znamená skupinu obsahující 1 až 4 methylenové skupiny nebo 1,3-allylidenovou nebo 1,3-propargylidenovou skupinu,

W představuje skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovanou fenylem, acyloxymethyl nebo acyloxyethyl,

n, pokud X neobsahuje atom dusíku v kruhu, znamená číslo 1 nebo 2 nebo pokud X obsahuje atom dusíku, představuje číslo 2 a

v každé ze sloučenin karboxyskupina může být ve funkční formě farmaceuticky přijatelného esteru nebo amidu.

V této skupině heterocyklických aminokyselin podle vynálezu jsou zahrnuty farmaceuticky přijatelné soli a adiční soli s bázemi, jako jsou kovové soli. Do souboru jsou také zahrnuty hydráty. Tato skupina dále zahrnuje isomerní formy včetně stereoisomerů.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X představuje iminoskupinu, alkyliminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, methylen, 1,1-ethyliden nebo 1,1-propyliden,

Y znamená atom uhlíku nesoucí hydroxyskupinu nebo znamená karbonylovou skupinu,

Z představuje skupinu sestávající z 1 až 3 methylenových skupin nebo znamená 1,3-allylidenovou nebo 1,3-propargylidenovou skupinu,

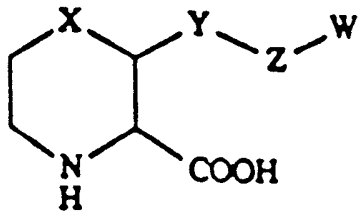
W znamená skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovanou fenylem, acyloxymethyl nebo acyloxyethyl,

n, pokud X neobsahuje atom dusíku v kruhu, představuje číslo 1 nebo 2 nebo pokud X obsahuje atom dusíku, znamená číslo 2 ,

a v každé ze sloučenin může být karboxyskupina ve funkční formě farmaceuticky přijatelného esteru nebo amidu.

Do této skupiny heterocyklických aminokyselin podle vynálezu jsou zahrnuty farmaceuticky přijatelné soli a adiční soli s bázemi, jako soli kovové. Do této skupiny také spadají hydráty. Tato skupina dále zahrnuje isomerní formy včetně stereoisomerů.

Výhodnější skupinou sloučenin jsou sloučeniny popsané obecným vzorcem II



(II)

ve kterém

X znamená iminoskupinu, alkyliminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, methylen, 1,1-ethyliden nebo 1,1-propyliden,

Y znamená atom uhlíku nesoucí hydroxyskupinu nebo před-

stavuje karbonylovou skupinu,

Z znamená skupinu obsahující 1 až 3 methylenové skupiny nebo představuje 1,3-allylidenovou nebo 1,3-propargylidenovou skupinu,

W představuje skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovanou fenylem, acyloxymethyl nebo acyloxyethyl.

Do této skupiny heterocyklických aminokyselin podle vynálezu spadají farmaceuticky přijatelné soli a adiční soli s bázemi, jako soli kovové. Hydráty jsou také zahrnuty. Tato skupina sloučenin dále zahrnuje isomerní formy včetně stereoisomerů, z nichž některé jsou výhodné.

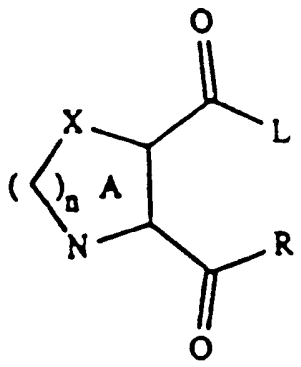
Výraz "aroylová skupina", používaný výše, znamená benzoyl, který je popřípadě substituován, jako je například 2,6-dimethylbenzoyl nebo 4-brombenzoyl, furankarbonyl, thiofenkarbonyl nebo pyridinkarbonyl.

Způsoby výroby

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou vyrábět způsoby, které jsou dobře známé odborníkům v oboru. Přitom se může použít jedné nebo několika metod, které se uvádějí dále.

Metoda A zahrnuje adici α-metalovaného dialkylesteru kyseliny methanfosfonové, β-metalovaného dialkylesteru kyseliny ethanfosfonové nebo β-metalovaného dialkylesteru kyseliny ethenfosfonové, τ-metalovaného dialkylesteru kyseliny propanfosfonové, α- nebo τ-metalovaného dialkylesteru kyseliny allylfosfonové nebo metalovaného dialkylesteru

kyseliny 1-propinylfosfonové v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při teplotách v rozmezí od -75 °C do teploty místnosti, na nenasycené heterocyklické dikarboxylové deriváty obecného vzorce III



(III)

ve kterém

X a n mají významy uvedené výše,

R znamená alkoxyskupinu nebo dialkylaminoskupinu obsahující až 10 atomů uhlíku,

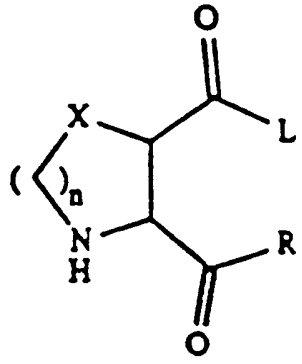
L znamená snadno odštěpitelnou skupinu, jako je atom chloru, atom fluoru, alkoxyskupina, azidoskupina nebo podobné skupiny používané k aktivaci karboxylových kyselin proti nukleofilnímu poškození, nebo znamená hydridoskupinu, a

A označuje, že kruh je aromatický nebo částečně nenasycený.

Kruh vyrobené sloučeniny se potom nasytí obvyklými způsoby, jako katalytickou hydrogenací, a sloučeniny podle vynálezu se získají odstraněním chránících esterových nebo amidových skupin nebo nejprve odstraněním chránících skupin a potom hydrogenací kruhu. Ketonové funkční skupiny meziproduktu se mohou popřípadě redukovat na alkohol za použití

dobře známých redukčních činidel, například natriumborhydridu. Meziprodukt nebo vyrobená sloučenina obsahující alkoholovou funkci se může také oxidovat na keton za použití standardních technických postupů.

Metoda B: Metalované fosfonové kyseliny uvedené u metody A se mohou také adovat na heterocyklickou sloučeninu obecného vzorce IV



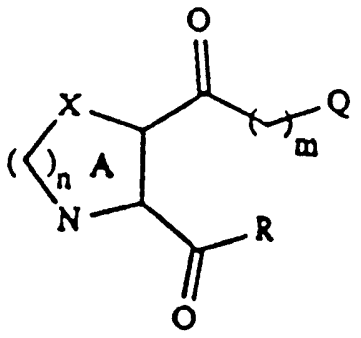
(IV)

ve kterém

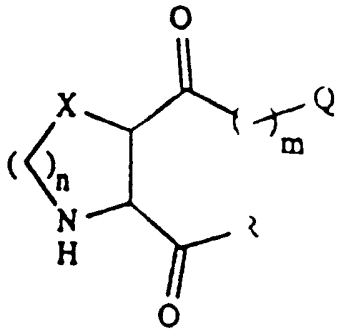
R, X, L a n mají významy uvedené výše,

za použití stejných obecných podmínek, jaké již byly popsány. Dusík v kruhu se může popřípadě chránit například ve formě karbamátu - esteru. Alkoholové a ketonové funkční skupiny se mohou vzájemně přeměnit, jak je popsáno u metody A. Sloučeniny podle vynálezu se získají odstraněním chránících esterových a amidových skupin.

Metoda C spočívá v reakci halogenovaného ketonu obecného vzorce V nebo VI



(V)



(VI)

ve kterém

X, n, R a A mají významy uvedené výše,

Q představuje odštěpitelnou skupinu, jako atom chloru bromu nebo jodu, nebo sulfonát, jako tosyloxyskupinu a

m představuje číslo 1 až 3,

s trialkylfosfitem za podmínek obvykle používaných při Arbuzově reakci nebo s dialkylsilylfosfitem nebo trialkylsilylfosfitem, výhodně trimethylsilylfosfitem nebo s metalovaným dialkylesterem kyseliny fosfonové. Atom dusíku v kruhu se může popřípadě chránit, například ve formě karbamátu - esteru. Ketonová funkční skupina se podle potřeby také může po dobu reakce chránit, například ve formě ketalu. Sloučeniny podle vynálezu se získají odstraněním chránících skupin.

Metoda D spočívá v reakci vyrobené sloučeniny nebo částečně chráněného meziproduktu, vyrobeného podle metody A nebo B, obsahující ketonové funkční skupiny v bočním řetězci obsahujícím fosfor, s amoniakem nebo zdrojem amoniaku, jako octanem amonným, za podmínek známých pro zavedení primární aminoskupiny. Takové podmínky se obvykle označují jako podmínky reduktivní aminace a mohou se například dosáhnout

reakcí v přítomnosti vodíku a katalyzátoru, jako je palladium, nebo v přítomnosti zdroje hydridu, jako natriumkyanborhydridu, ve vhodném rozpouštědle, jako je například ethanol.

Výchozí sloučeniny obecných vzorců III, IV, V a VI jsou známé nebo se mohou vyrobit způsoby, které jsou známy odborníkům v oboru. Redukce heteroaromatického nebo částečně nenasyceného kruhu se provádí způsoby známými v oboru, například pro redukci pyrrolových, pyridinových nebo pirazinových kruhů. Například redukce pyridinového kruhu se výhodně provádí katalytickou hydrogenací, jako například v přítomnosti Adamsova katalyzátoru a v rozpouštědle kyselého charakteru, jako je například kyselina octová.

Chránící skupiny se používají kdykoli je nezbytné zabránit bočním reakcím a patří k typům, které jsou dobře známé v oboru, jako je například terc.-butoxykarbonyl nebo karbobenzyloxyskupina pro aminy, esterové skupiny tvořené alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, allylem nebo benzylem pro karboxylové kyseliny a fosfonátová skupina a chránící skupiny na bázi silylu nebo chránící skupiny ketalového typy pro alkoholy.

Určité výrazy používané při popisu výše uvedených metod mají tyto významy:

"Alkylová skupina" označuje přímé nebo rozvětvené alkylové řetězce, které obsahují od 1 do 8 atomů uhlíku a s výhodou jde o ethyl, butyl nebo isopropyl. "Metalovaný" znamená, že organokovové reakční činidlo se tvoří způsoby jako je reakce karboxylové kyseliny nebo dialkylesteru fosfonové kyseliny, to znamená slabě kyselých sloučenin, s silnou bází, jako butyllithiem, natriumhydridem nebo lithiumdiisopropylamidem, nebo reakce halogenidu s takovým

kovem, jako je například zinek, slitina zinku a mědi, hořčík, lithium nebo sodík, v inertním nebo jinak vhodném rozpouštědle. Takto vzniklé reakční činidlo se může dále upravit přidáním jiné kovové sloučeniny, například kyanidu měďného.

Příklady provedení vynálezu

Dále uvedené případy mají ilustrovat tento vynález a nemají být pokládány za jakékoliv jeho omezení. ^{13}C-NMR spektrální údaje se měří v D_2O s terc.-butanolem (δ = 30,6 ppm) jako vnitřním standardem.

Příklad 1

Kyselina cis-3-(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylová

Metoda A

Směs 0,415 g cis-isopropyl-/1-(terc.-butoxykarbonyl)--3-(2-dimethylfosfono-1-oxoethyl)-2-piperidinkarboxylátu/ a 0,38 ml trimethylsilylbromidu se míchá ve 3 ml chloroformu po dobu 3 hodin za teploty 60 °C. Poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v 5 ml vody a zpracuje s 0,10 g hydroxidu lithného. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin a poté eluuje vodou na pryskyřici Dovex 50Wx8H. Příslušné frakce se spojí, voda se odpaří za sníženého tlaku a dostane se kyselina 3-(1-oxo-2--fosfonoethyl)-2-piperidinkaboxylová, jako směs cis a trans-isomerů v poměru 3:2, která se krystaluje z vodného ethanolu. ^{13}C-NMR analýza: 20,9, 22,5, 25,6, 27,1, 43,6, 45,2, 45,7, 46,6, 50,0, 50,5, 58,9, 59,7, 173,0, 173,8, 211,1, 211,2 ppm.

Dále se dostane kyselina trans-3-(1-oxo-2-fosfono-

ethyl)-2-piperidinkarboxylová, která se krystaluje z vodného ethanolu. Tato sloučenina má teplotu tání 184 až 186 °C.

Výchozí sloučenina se vyrobí takto: Směs 12,5 ml 1,54-molárního buthylithia v hexanu a 2,1 ml dimethyl-methylfosfonátu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá ke 4,0 g isopropyl-(3-chlorkarbonyl-2-pyridinkarboxylátu) ve 20 ml tetrahydrofuranu za teploty -78 °C. Vše se míchá po dobu 15 minut, poté se k reakční směsi přidá nasycený roztok chloridu amonného a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a acetonu jako elučního činidla. Dostane se isopropyl-/3-(2-dimethylfosfono-1-oxoethyl)-2-pyridinkarboxylát/ ve formě oleje.

Směs 1,2 g isopropyl-/3-(2-dimethylfosfono-1-oxoethyl)-2-pyridinkarboxylátu/ a 0,2 g 10% platiny na aktivním uhlí v 15 ml kyseliny octové se hydrogenuje za tlaku 300 kPa při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a k roztoku se přidá uhličitan draselný. K reakční směsi se po 15 minutách přida 0,82 ml di-terc.-butyldikarbonátu a vzniklá směs se míchá po dobu 24 hodin. Směs se potom filtruje a chromatografuje na silikagelu s ethylacetátem jako elučním činidlem. Ve formě oleje se dostane cis-isopropyl-/1-(terc.-butoxykarbonyl)-3--(2-dimethylfosfono-1-oxoethyl)-2-pyridinkarboxylát/.

Metoda B

Směs 0,425 g cis-di-terc.-butyl-/3-(2-diethylfosfono--1-oxoethyl)-1,2-piperidindikarboxylátu/ a 0,95 ml trimethylsilylbromidu se míchá v 5 ml chloroformu po dobu 3 hodin za teploty 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku,

odparek se rozpustí ve vodě a eluuje na pryskyřici Dowex 50Wx8H, čímž se dostane kyselina cis-3-(1-oxo-2-fosfono-ethyl)-2-piperidinkarboxylová, která se krystaluje z vodného ethanolu. ^{13}C-NMR analýza: 19,3, 24,0, 42,2, 43,8, 45,0, 48,2, 57,8, 172,6, 210,0, 210,1 ppm.

Výchozí látka se vyrobí takto: Směs 19,6 g terc.-butyl-(3-karboxy-2-pyridinkarboxylátu) a 5 g 10% palladia na aktivním uhlí ve 250 ml kyseliny octové se hydrogenuje za tlaku 300 kPa po dobu 6 hodin. Směs se filtruje, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a ve formě oleje se dostane cis-terc.-butyl-(3-karboxy-2-piperidinkarboxylát).

Ke směsi 7,7 g cis-terc.-butyl-(3-karboxy-2-piperidinkarboxylátu) 5,2 ml triethylaminu, 100 ml methanolu a 50 ml methylenchloridu se přidá 8,3 g di-terc.-butyldikarbonátu. Směs se míchá za teploty místnosti přes noc a poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Tak se získá připravovaná sloučenina, která je ve formě oleje.

Směs 9,2 g cis-terc.-butyl-/1-(terc.-butoxykarbonyl)-3-karboxy-2-piperidinkarboxylátu/ a 4,1 g 1,1-karbonyldiimidazolu v 50 ml methylenchloridu se míchá za teploty místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve směsi 250 ml toluenu a 10 ml methylenchloridu a poté postupně promyje 75 ml nasycené kyseli citronové, 75 ml vody a 75 ml nasyceného roztoku hydrogen uhličitanu sodného. Po vysušení síranem sodným se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a dostane se připravovaná sloučenina, která je ve formě oleje.

K 1,3 g cis-terc.-butyl-/1-(terc.-butoxykarbonyl)-3-imidazolylkarbonyl-2-piperidinkarboxylátu/ v 10 ml tetrahydrofuranu se za teploty -78 °C přidá směs 4,8 ml 1,5-molárního butyllithia v hexanu, 1,1 ml diethyl-methyl-

fosfonátu a 0,91 g magnesiumbromid-etherátu v 10 ml tetrahydrofuranu. Vše se míchá po dobu 15 minut, poté se do reakční směsi vnese nasycený roztok chloridu amonného a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po vysušení síranem sodným se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3:2 jako elučního činidla. Tak se dostane cis-di-terc.-butyl-/3-(2-diethylfosfono-1-oxoethyl)-1,2-piperidindikarboxylát/, který je ve formě oleje.

Příklad 2

Kyselina 3-(1-oxo-3-fosfonopropyl)-2-piperidinkarboxylová

Podobně jako je popsáno výše se vyrobí kyselina 3-(1-oxo-3-fosfonopropyl)-2-piperidinkarboxylová, která je ve formě směsi cis a trans-isomeru v poměru 4:1. ^{13}C-NMR analýza: 19,0, 20,8, 21,2, 22,7, 24,3, 26,2, 35,3, 37,1, 44,4, 45,0, 46,5, 48,4, 58,2, 58,9, 172,5, 172,9, 214,9, 215,0 ppm.

Výchozí sloučenina se vyrobí tím, že se vnese 2,3 g isopropyl-(3-chlorkarbonyl-2-pyridinkarboxylátu) v 10 ml toluenu do směsi 1,5 g zinku a mědi, 10 ml toluenu, 2 ml dimethylacetamidu, 5 g β-jodethyl-diethylfosfonátu, 100 mg chloridu palladnatého a 170 mg tri-o-tolylfosfinu za aktivace působením ultrazvuku. Směs se ochladí na ledové lázni během 10 minut a poté se přidá 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličinatu sodného. Směs se poté filtruje a extrahuje ethylacetátem. Po vysušení síranem sodným se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a acetonu jako elučního činidla. Dostane se cis-isopropyl-/3-(3-diethylfosfono-1-oxopropyl)-2--pyridinkarboxylát/, který je ve formě oleje.

Příklad 3

cis-Isopropyl-/3-(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylát/

Směs 0,2 g cis-isopropyl-/1-(terc.-butoxykarbonyl)-3--(2-diethylfosfono-1-oxoethyl)-2-piperidinkarboxylátu/ a 0,3 ml trimethylsilylbromidu se míchá ve 3 ml chloroformu za teploty 60 °C po dobu 3 hodin. Z reakční směsi se potom odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve 4 ml vody a míchá po dobu 30 minut. Směs se eluuje vodou na pryskyřici Dowex 50Wx8H, aby se získal cis-isopropyl-/3--(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylát/. ^{13}C-NMR analýza: 20,9, 23,1, 23,2, 25,6, 43,3, 44,9, 46,7, 50,2, 58,7, 75,2, 171,1, 211,1, 211,2 ppm.

Příklad 4

Kyselina 3-(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylová

Směs 0,20 g kyseliny 3-(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2-pyridinkarboxylové a 0,20 g 10% platiny na aktivním uhlí v 10 ml vody se hydrogenuje za tlaku 300 kPa při teplotě místnosti po dobu 90 minut. Směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se eluuje vodou na pryskyřici Dowex 50Wx8H, čímž se dostane kyselina 3-(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2--piperidinkarboxylová, která je formě směsi cis a trans-isomeru v poměru 4:1.

Příklad 5

Kyselina 4-methyl-3-(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylová

Směs 0,08 g di-terc.-butyl-/3-(2-diethylfosfono-1-oxo-

ethyl)-4-methyl-1,2-piperidindikarboxylátu/ a 0,2 ml trimethylsilylbromidu v 1 ml chloroformu se zahřívá na teplotu 64 °C v uzavřené nádobě po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, k odparku se přidá 0,3 ml vody a směs se nechá stát po dobu 1 hodiny. Po odpaření se odparek eluuje vodou na kationtoměničové pryskyřici Dowex 50Wx8H. Získaná látka je směsí stereoisomerů, ve kterém je možno rozlišit sloučeninu pojmenovanou v nadpise, jako hlavní složku o těchto charakteristických signálech: ^{1}H-NMR analýza (HDO při 4,74 ppm jako referenční standard): 3,82 (d, J = 4 Hz H-2), 3,72 (t, H-3), 1,14 (d, 3H, 4-CH_3).

Výchozí látka se může vyrobit takto: 5,0 g terc.-butyl-(3-karboxy-4-methyl-2-piridinkarboxylátu), který byl vyroben z odpovídajícího anhydridu kyseliny a terc.-butylalkoholu, se hydrogenuje v kyselině octové za tlaku 300 kPa v přítomnosti 3 g 10% palladia na aktivním uhlí. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se odparek, kterým je takřka čistý terc.-butyl-(3-karboxy-4-methylpiperidin-2--karboxylát), zpracuje s ekvivalentním množstvím triethylaminu ve směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 3:1 a poté se přidá 1 ekvivalent di-terc.-butyldikarbonátu. Po reakční době činící 15 hodin se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a dostane se takřka čistá triethylamonná sůl di-terc.-butyl--(3-karboxy-4-methylpiperidin-1,2-dikarboxylátu), která je ve formě pěny. 0,7 g této sloučeniny se zpracuje přímo za studena s 0,175 ml oxalylchloridu a 5 kapkami dimethylformamidu v 25 ml toluenu během 45 minut. Reakční směs se pote filtruje přes filtr ze slinutého skla a rozpouštědlo se odpaří. Podle jiného provedení se kyselina může čistit chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 98:2 jako elučního činidla a poté převést na fluorid kyseliny zpracováním s trifluorcyanidinem. K roztoku chloridu kyseliny v tetrahydrofuranu, udržovanému za teploty -70 °C, se přidá roztok 3 ekvivalentů lithiovaného

diethyl-methanfosfonátu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 10 minut a poté uvede do styku s nasyceným roztokem chloridu amonného. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a extrahuje se ethylacetátem. Vysušením síranem sodným a odpařením rozpouštědla se dostane odparek, který se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3:2 jako elučního činidla. Ve formě oleje se získá 90 mg di-terc.-butyl-/3-(2-diethylfosfono-1-oxo-ethyl)-4-methyl-1,2-piperidindikarboxylátu/.

Příklad 6

Kyselina cis-3-(1-hydroxy-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylová

Směs 0,35 g amonné soli kyseliny cis-1-benzyloxykarbonyl-3-(1-hydroxy-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylové a 0,30 g palladia na aktivním uhlí v 15 ml vody se hydrogenuje za tlaku 300 kPa při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se krystaluje z vodného ethanolu, čímž se dostane amonná sůl kyseliny cis-3-(1-hydroxy-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylové. ^{13}C-NMR analýza: 20,6, 22,6, 34,1, 35,8, 38,5, 38,6, 44,9, 63,3, 70,4, 174,8 ppm.

Výchozí sloučenina se vyrobí takto: Směs 22,6 ml 1,37-molárního buthyllithia v hexanu a 4,7 g diethyl-methylfosfonátu v 50 ml tetrahydrofuranu se přidá ke směsi 5,45 g isopropyl-(3-formyl-2-pyridinkarboxylátu) v 50 ml tetrahydrofuranu za teploty -60 °C. Reakční směs se míchá za teploty -65 °C po dobu 1 hodiny, poté se přidá 7 g trimethylamoniumchloridu a vzniklá směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití acetonu jako elučního činidla, čímž se ve formě oleje dostane lakton

kyseliny 3-(2-diethylfosfono-1-hydroxyethyl)-2-pyridinkarboxylové.

Směs 1,0 g laktonu kyseliny 3-(2-diethylfosfono-1-hydroxyethyl)-2-pyridinkarboxylové a 0,2 g oxidu platičitého ve 20 ml kyseliny octové se hydrogenuje za tlaku 30 kPa při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Vzniklá směs se filtruje a rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu a k získanému roztoku se přidá nasycený roztok hydrogenuhličinatu sodného. Směs se míchá za teploty 0 °C a poté se k ní přidá 0,61 ml benzyl-chlorformiátu. V míchání se pokračuje za teploty místnosti po dobu 3 hodin, organická fáze se oddělí a vysuší síranem sodným. Směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Tak se dostane lakton kyseliny 1-benzyloxykarbonyl-3-(2-diethylfosfono-1-hydroxyethyl)-2-piperidinkarboxylové, který je ve formě oleje.

Směs 0,38 g laktonu kyseliny 1-benzyloxykarbonyl-3-(2-diethylfosfono-1-hydroxyethyl)-2-piperidinkarboxylové a 0,65 ml trimethylsilylbromidu se míchá ve 4 ml chloroformu po dobu 3 hodin za teploty 60 °C. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku a odparek rozpustí ve 3 ml vody a zpracuje s 0,10 g hydroxidu lithného. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin a poté eluuje 1-molárním amoniakem na pryskyřici Dowex 50Wx8H. Tak se získá amonná sůl kyseliny cis-1-benzyloxykarbonyl-3-(1-hydroxy-2-fosfonoethyl)-2-piperidinkarboxylové.

Příklad 7

Kyselina 3-(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2-piperazinkarboxylová

Směs 0,5 g cis-methyl-/1,4-di-(terc.-butoxykarbonyl)-

-3-(2-diethylfosfono-1-oxoethyl)-2-piperazinkarboxylátu/ a 1,25 ml trimethylsilylbromidu se míchá v 5 ml chloroformu za teploty 60 °C po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku a na odparek se působí 0,20 g hydroxidu lithného. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin a poté eluuje nejprve vodou a potom 1-molárním amoniakem na pryskyřici Dowex 50Wx8H. Tak se získá amonná sůl kyseliny 3-(1-oxo-2-fosfonoethyl)-2-piperazinkarboxylové, která je tvořená směsí cis a trans-isomerů v poměru 3:2. ^{13}C-NMR analýza: 41,0, 41,5, 41,7, 42,2, 44,7, 46,1, 46,9, 48,3, 58,4, 59,4, 62,4, 63,2, 172,9, 173,0, 205,3, 206,7 ppm.

Výchozí látka se vyrobí takto: Směs 4,7 ml 1,44-molárního buthyllithia v hexanu a 1,0 g diethyl-methylfosfonátu v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá k 2,0 g cis-dimethyl-/1,4--di-(terc.-butoxykarbonyl)-2,3-piperazindikarboxylátu/ ve 20 ml tetrahydrofuranu za teploty -78 °C. Vše se míchá po dobu 30 minut a poté se přidá nasycený roztok chloridu amonného. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Ve formě oleje se dostane cis-methyl-/1,4-di-(terc.-butoxykarbonyl)-3-(2-diethylfosfono-1-oxoethyl)-2-piperazinkarboxylát/.

Farmaceutické prostředky

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I se vyrábějí známými způsoby. Pokud se sloučeniny používají jako látky snižující vnímavost na bolest, sloučenina podle vynálezu se rozpustí v kapalném ředidle vhodném pro injekce. Sloučeniny je zvláště výhodné rozpouštět v isotonic-

kém roztoku chloridu sodného. Jestliže se sloučeniny používají při ošetřování chorob projevujícími se křečer , stavy úzkosti a cerebrální ischemií, je také možné, aby byly podávany ve formě orálních nebo rektálních prostředků, jako jsou tablety, kapsle nebo čípky. Výroba farmaceutickým prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I ve formě dávkových jednotek k perorálnímu podání může spočívat ve smísení zvolené sloučeniny s pevnou pomocnou látkou, například laktózou nebo deriváty celulózy, pojivem jako želatinou a kluznou látkou jako stearátem hořečnatým a potom jejich slisováním do tablet.

Dávkovými jednotkami pro rektální aplikaci mohou být roztoky nebo suspense nebo se mohou připravovat ve formě čípků.

Kapalné prostředky pro orální aplikaci mohou být ve formě sirupů nebo suspensí, například roztoků, které obsahují od přibližně 0,2 do zhruba 20 % hmotnostních účinné látky, která je zde popsána.

Roztoky pro parenterální podání injekcemi se mohou připravovat ve vodném roztoku z farmaceuticky přijatelné soli účinné látky rozpustné ve vodě. Tyto roztoky mohou popřípadě obsahovat stabilizační činidla a/nebo pufry a mohou být obvykle v různých ampulích obsahujích dávkové jednotky.

Vhodné dávkové jednotky sloučenin podle vynálezu k terapeutickému ošetřování dospělých lidí jsou od 10 do 200 mg při perorálním podání a od 0,1 do 100 µg při intratekálním podání.

Biologické ohodnocení

Sloučeniny podle tohoto vynálezu projevuji hodnotne

farmakologické vlastnosti, například blokují receptor aminokyselin excitovaný NMDA u savců. Sloučeniny jsou tak užitečné k ošetřování chorob citlivých na takovou blokádu, zvláště chorob projevujících se křečemi, stavy úzkosti, cerebrální ischemií a bolestmi. Tyto účinky se dají dokázat při testech in vitro nebo in vivo, například na myších, krysách, psech nebo opicích. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou podávat těmto savcům orálně nebo parenterálně.

Inhibiční účinek receptorů aminokyselin excitovaných sloučeninami typu NMDA se dokládá in vitro, měřením inhibice ^{3}H-acetylcholinu vyvolané NMDA, který se uvolňuje z tkáně corpus striatum z mozku krysy, zvláště jak popisuje Lehmann a Scatton v Brain Research 252, 77-89 /1982/. Inhibice ^{3}H-acetylcholinu vyvolaná NMDA uvolňovaným z tenkého řezu tkáně corpus striatum se vyjadřuje jako procento z uvolněného ^{3}H-acetylcholinu v odezvě na stimulaci 50 µmol NMDA, v porovnání s kontrolním stanovením.

Inhibiční účinek receptorů aminokyselin excitovaných sloučeninami typu NMDA se také stanoví zkouškou in vitro, při které se měří inhibice vazání ^{3}H-CGS 19755 na preparáty mozkové tkáně, zvláště podle údajů, které publikoval Lehmann a kol. v J. Pharmacol. Exptl. Therap. 246, 65-75 /1988/.

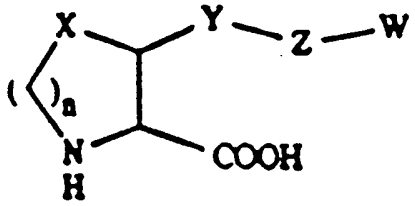
Protikřečový účinek sloučenin podle vynálezu se stanovuje in vivo na základě inhibice křečí vyvolaných elektrickým šokem nebo NMDA u myší, zvláště jak je popsáno v naposledy citované publikaci.

Analgetický účinek sloučenin podle vynálezu se stanovuje na krysách a myších intratekální injekcí, zejména podle údajů, které uvedl Cahusac a kol. v Neuropharmacology 23, 719-724 /1984/.

Nejlepší provedení vynálezu, které je známé v současnosti, spočívá v použití sloučenin vyrobených podle příkladu 1 nebo 6.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

X znamená iminoskupinu, methylenovou skupinu, benzyliden, 1,1-allyliden, 1,1-alkylidenovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo skupinu vzorce D-E, kde D, který je částí kruhu, znamená atom dusíku a E představuje přímou nebo rozvětvenou nižší alkylovou nebo acylovou skupinu, které vždy obsahují 1 až 7 atomů uhlíku, aroylovou skupinu, popřípadě substituovanou allylovou, benzylovou nebo propargylovou skupinu,

Y znamená atom uhlíku nesoucí hydroxyskupinu nebo aminoskupinu nebo znamená karbonylovou skupinu,

Z znamená skupinu obsahující 1 až 4 methylenové skupiny nebo 1,3-allylidenovou nebo 1,3-propargylidenovou skupinu,

W představuje skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovanou fenylem, acyloxymethyl nebo acyloxyethyl,

n, pokud X neobsahuje atom dusíku v kruhu, znamená číslo 1 nebo 2 nebo pokud X obsahuje atom dusíku, představuje číslo 2 a

v každé ze sloučenin karboxyskupina může být ve funkční formě farmaceuticky přijatelného esteru nebo amidu, stejně jako hydráty, farmaceuticky přijatelné soli a adiční soli s bázemi, jako jsou kovové soli, a isomerní formy včetně stereoisomerů těchto sloučenin.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde

X představuje iminoskupinu, alkyliminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, acyliminoskupinu, methylen, 1,1-ethyliden nebo 1,1-propyliden,

Y znamená atom uhlíku nesoucí hydroxyskupinu nebo znamená karbonylovou skupinu,

Z představuje skupinu sestávající z 1 až 3 methylenových skupin nebo znamená 1,3-allylidenovou nebo 1,3-propargylidenovou skupinu,

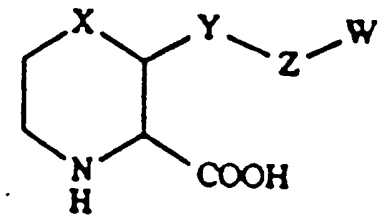
W znamená skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovanou fenylem, acyloxymethyl nebo acyloxyethyl,

n, pokud X neobsahuje atom dusíku v kruhu, představuje číslo 1 nebo 2 nebo pokud X obsahuje atom dusíku, znamená číslo 2 ,

a v každé ze sloučenin může být karboxyskupina ve funkční formě farmaceuticky přijatelného esteru nebo amidu, stejně

jako hydráty, farmaceuticky přijatelné soli a adiční soli s bázemi, jako jsou kovové soli, a isomerní formy včetně stereoisomerů těchto sloučenin.

3. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce II



(II)

ve kterém

X znamená iminoskupinu, alkyliminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, acyliminoskupinu, methylen, 1,1-ethyliden nebo 1,1-propyliden,

Y znamená atom uhlíku nesoucí hydroxyskupinu nebo představuje karbonylovou skupinu,

Z znamená skupinu obsahující 1 až 3 methylenové skupiny nebo představuje 1,3-allylidenovou nebo 1,3-propargylidenovou skupinu,

W představuje skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovanou fenylem, acyloxymethyl nebo acyloxyethyl,

stejné jako hydráty, farmaceuticky přijatelné soli a adiční soli s bázemi, jako jsou kovové soli, a isomerní formy včetně stereoisomerů těchto sloučenin.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde

X představuje methylenovou skupinu,

Y znamená karbonylovou skupinu,

Z znamená methylenovou skupinu,

W představuje skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají vždy atom vodíku a

n znamená číslo 2.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde

X představuje methylenovou skupinu,

Y znamená hydroxymethylenovou skupinu,

Z znamená methylenovou skupinu,

W představuje skupinu vzorce $P(O)(OR^1)(OR^2)$, kde R^1 a R^2 znamenají vždy atom vodíku a

n znamená číslo 2.

6. Farmaceutický prostředek s antikonvulsním účinkem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.

7. Farmaceutický prostředek s analgetickým účinkem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.

8. Farmaceutický prostředek s cerebrálně antiischemickým účinkem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.

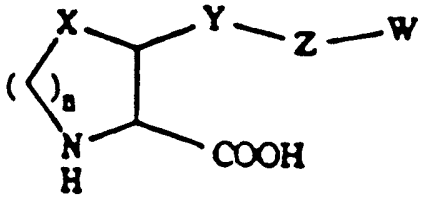
9. Použití sloučeniny podle nároku 1 k výrobě farmaceutického prostředku s analgetickým účinkem.

10. Použití sloučeniny podle nároku 1 k výrobě farmaceutického prostředku s antiischemickým účinkem.

11. Použití sloučeniny podle nároku 1 k výrobě farma-

ceutického prostředku s cerebrálně antikonvulsním účinkem.

12. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I,



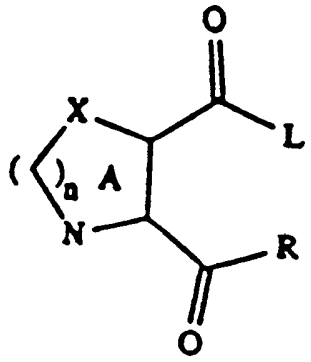
(I)

ve kterém

X, Y, Z, W a n mají významy uvedené v nároku 1,

stejně jako jejich hydrátů, farmaceuticky přijatelných solí, adiční soli s bázemi a isomerních nebo stereoisomerních forem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

A) sloučeniny obecného vzorce III



(III)

ve kterém

X a n mají významy uvedené výše,

L znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu,

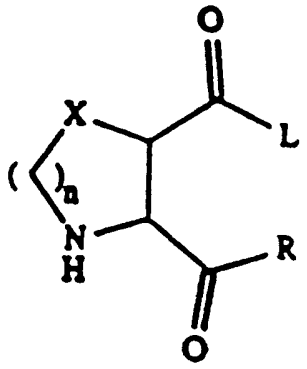
R znamená alkoxyskupinu nebo dialkylaminoskupinu obsah-

jící až 10 atomů uhlíku a

A označuje, že kruh je aromatický nebo částečně nenasycený,

nechají reagovat s metalovaným dialkylesterem alkylfosfonové kyseliny, vzniklé sloučeniny obvyklým způsobem nasytí a chránící skupiny odstraní,

B) sloučeniny obecného vzorce IV



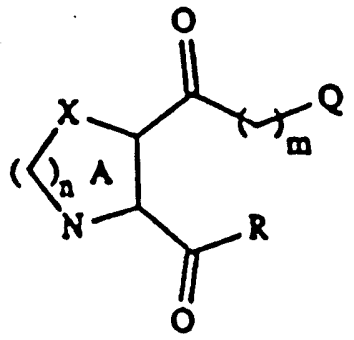
(IV)

ve kterém

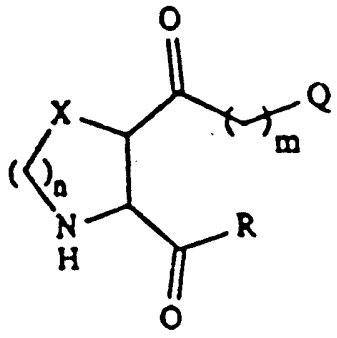
X, L, R a n mají významy uvedené výše,

nechají reagovat s metalovanou kyselinou alkylfosfonovou a potom chránící skupiny odstraní,

C) halogenované ketony obecného vzorce V nebo VI



(V)



(VI)

ve kterém

X, R, A a n mají významy uvedené výše,

Q představuje odštěpitelnou skupinu a

m představuje číslo 1 až 3,

nechají reagovat s trialkylfosfitem nebo metalovaným dialkylesterem kyseliny fosfonové a potom chránící skupiny odstraní, nebo

D) částečně chráněné meziprodukty, vyrobeného podle jedné z metod A a B, obsahující ketonové funkční skupiny v bočním řetězci obsahujícím fosfor, nechají reagovat s amoniakem nebo zdrojem amoniaku.

ÚRAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.
DOŠLO
0 4 X 93
5 7 0 1 0