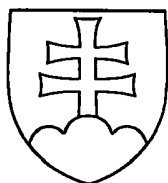


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 25. 3. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/079 488
60/079 489
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 26. 3. 1998
26. 3. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 10. 5. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 05/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/CA99/00250
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO99/48858

(21) Číslo dokumentu:

1666-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl 7:

C07C 229/00

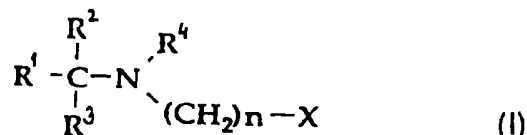
(71) Prihlasovateľ: UNIVERSITY OF SASKATCHEWAN TECHNOLOGIES INC., Saskatoon, Saskatchewan, CA;

(72) Pôvodca: Paterson I. Alick (zosnulý);
Dyck Lillian E., Saskatoon, Saskatchewan, CA;
Davis Bruce A., Saskatoon, Saskatchewan, CA;
Liu Ya-Dong, Saskatoon, Saskatchewan, CA;
Durden David A., Saskatoon, Saskatchewan, CA;
Boulton Alan A., Saskatoon, Saskatchewan, CA;

(74) Zástupca: PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov: Alifatické aminokarboxylové a aminofosfónové kyseliny, aminonitrily a aminotetrazoly ako bunkové záchranné činidlá

(57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹ je (CH₂)_mCH₃, kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16 alebo alkenyl, alkyl, alkoxy, alkyltio alebo alkylsulfínylová skupina majúca 2 až 17 atómov uhlíka, R² = H, CH₃ alebo CH₂CH₃, R³ = H alebo CH₃, R⁴ = H alebo CH₃, R⁵ = nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka, n je celé číslo v rozsahu 1 až 3 a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy skupina (COOR⁵), kyano skupina (CN), kyselina fosfónová (PO₃H₂), fosfonátový ester (PO₃[R⁵]₂) alebo 5-tetrazol a ich farmaceuticky prijateľné soli. Výhodne sú zlúčeniny opticky čisté enantioméry R- alebo S- konfigurácie, kde R³ = R⁴ = R⁵ = H, R² = CH₃ a R¹ nasýtený alifatický reťazec s 1 až 5 atómami uhlíka. Zlúčeniny sú výhodné ako bunkové záchranné činidlá.



SK 1666-2000 A3

Alifatické aminokarboxylové a aminofosfónové kyseliny, aminonitrily a aminotetrazoly ako bunkové záchranné činidlá

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových alifatických aminokarboxylových a aminofosfónových kyselín, aminonitrilov a aminotetrazolov, ich solí, prostriedkov obsahujúcich takéto zlúčeniny a použitia takýchto zlúčenín ako bunkové záchranné činidlá v medicíne a veterinárstve.

Doterajší stav techniky

Predpokladá sa, že neurodegeneratívne choroby (napríklad chronické choroby ako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, Pickova choroba, amyotropná laterálna skleróza a glaukóm a taktiež akútne poranenia, ako je mŕtvica, poranenie hlavy, Bellova paréza a poranenie chrbtice) zahrňujú apoptotické procesy.

Deprenyl, alifatické propargylamíny, ich odpovedajúce desmetylové analógy a rasagilín sú pokladané za činidlá, ktoré chránia a zachraňujú poškodené neuróny v niekoľkých modeloch degenerácie [1-16]. Predpokladá sa, že propargylová skupina je požiadavkou pre ochrannú alebo záchrannú aktivitu týchto zlúčenín. Predchádzajúce štúdie skúmali N-demetyláciu a/alebo depropargyláciu týchto liečiv [7,17].

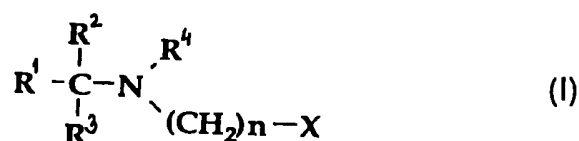
Pre určité obdobie je známe, že niektoré alifatické a aromatické acetylénické zlúčeniny reagujú s enzýmami P450. Jedna z týchto reakcií vedie k oxidácii koncového uhlíka acetylénových funkčných skupín za vzniku odpovedajúcej kyseliny [18 - 20]. Možnosť oxidácie N-acetylénovej skupiny alifatických propargylamínov za vzniku metabolitov karboxylovej kyseliny nebola skôr určená. Rovnako nebola skôr posudzovaná sila príbuzných kyslých zlúčenín (aminofosfónových kyselín a aminotetrazolov) a prekursorov takýchto zlúčenín (aminonitrilov a aminoesterov) ako antiapoptotických činidiel.

Vynálezcovia predkladaného vynálezu zistili, že alifatické aminokarboxylové kyseliny a aminofosfónové kyseliny, aminonitrily a aminotetrazoly sú antiapoptické

činičlá a môžu byť použité ako bunkové záchranné činičlá pri liečbe ľudí a živočíchov.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka zlučieniny všeobecného vzorca I



kde

R^1 je $(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16 alebo alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyltio alebo alkylsulfínylová skupina majúca 2 až 17 atómov uhlíka, R^1 môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrňujúcej hydroxy, aldehyd, oxo, nižší acyloxy, halogén, tio, sulfoxid, sulfón, fenyl, halogén-substituovaný fenyl, hydroxy-substituovaný fenyl, cykloalkyl majúci 3 až 6 atómov uhlíka a heterocyklické substituenty majúce 3 až 6 atómov, z ktorých sú 1 až 3 heteroatómy vybrané z O, S a/alebo N,

$\text{R}^2 = \text{H}$, CH_3 alebo CH_2CH_3 ,

$\text{R}^3 = \text{H}$ alebo CH_3 ,

$\text{R}^4 = \text{H}$ alebo CH_3 ,

$\text{R}^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,

N je celé číslo v rozsahu 1 až 3,

a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy (COOH_5), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO_3H_2), fosfónátový ester ($\text{PO}_3[\text{R}_5]_2$) alebo 5-tetrazol a ich solí, hlavne ich farmaceuticky prijateľných solí.

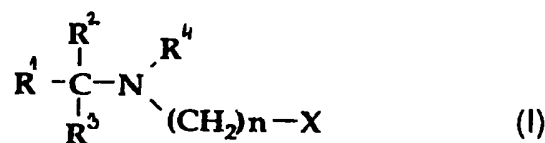
Zlučieniny všeobecného vzorca I, kde R^1 , R^2 a R^3 sú navzájom odlišné, sú chirálne. Bolo zistené, že R-enantioméry niektorých z týchto tried alebo podtriedy týchto zlučienín (a S-enantioméry pre iné triedy alebo podtriedy) sú užitočné ako bunkové záchranné činičlá na liečbu a prevenciu chorôb, kde dochádza k zániku buniek apoptózou, ako je mnoho neurodegeneratívnych chorôb. Vo zvláštnej triede alebo podtriede zlučienín nezabráni inaktívny enantiomér apoptóze, ale môže

antagonizovať antiapoptotické pôsobenie aktívnych enantiomérov a sú užitočné pri výskume. Achirálné zlúčeniny taktiež vykazujú vlastnosti bunkovej záchrany.

Predkladaný vynález sa taktiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I, ako sú definované vyššie, a ich solí ako bunkových záchranných činidiel na liečbu a prevenciu chorôb, pri ktorých dochádza k zániku buniek apoptózou, zahrňujúce, nie však s obmedzením, mŕtvicu, poranenie hlavy, Bellovu plaziu, poranenie chrbtice a poškodenie iných nervov, Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu, Pickovu chorobu, amyotropnú laterálnu sklerózu, Huntingtonovu chorobu, násobnú sklerózu, srdcovú myopatiu, nefropatiu, retinopatiu, diabetické komplikácie, glaukóm a taktiež idiopatickú neuropatiu.

Predkladaný vynález poskytuje spôsob liečenia týchto stavov, keď dochádza k zániku buniek apoptózou, ktorý spočíva v tom, že sa podá živočíchovi v prípade potreby účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I



kde

R^1 je $(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16 alebo alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyltio alebo alkylsulfinylová skupina majúca 2 až 17 atómov uhlíka, R^1 môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný aspoň jedným substituentom vybraným zo skupiny zahrňujúcej hydroxy, aldehyd, oxo, nižší acyloxy, halogén, tio, sulfoxid, sulfón, fenyl, halogén-substituovaný fenyl, hydroxy-substituovaný fenyl, cykloalkyl majúci 3 až 6 atómov uhlíka a heterocyklické substituenty majúce 3 až 6 atómov, z ktorých sú 1 až 3 heteroatómy vybrané z O, S a/alebo N,

$\text{R}^2 = \text{H}$, CH_3 alebo CH_2CH_3 ,

$\text{R}^3 = \text{H}$ alebo CH_3 ,

$\text{R}^4 = \text{H}$ alebo CH_3 ,

$\text{R}^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,

n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,

a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy (COOR_5), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO_3H_2), fosfónátový ester ($\text{PO}_3[\text{R}_5]_2$) alebo 5-tetrazol a ich solí.

Vo výhodnom uskutočnení predkladaný vynález poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I (ako je popísaná vyššie), kde

R^1 je $(CH_2)_mCH_3$ kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16

$R^2 = CH_3$,

$R^3 = H$,

$R^4 = H$ alebo CH_3 ,

$R^5 =$ nižší alkyl majúci 1 a 5 atómov uhlíka,

n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,

a X je karboxyl ($COOH$), karbalkoxy ($COOR_5$), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO_3H_2), fosfónátový ester ($PO_3[R_5]_2$) alebo 5-tetrazol alebo jej soľ.

Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu sú :

2-(2-propylamino)octová kyselina ;
 2-(1-hexylamino)octová kyselina ;
 (S)-2-(2-heptylamino)octová kyselina ;
 3-(2-propylamino)propiónová kyselina ;
 3-(1-hexylamino)propiónová kyselina ;
 (R)-3-(2-heptylamino)propiónová kyselina ;
 2-(2-propylmetylamin)octová kyselina ;
 2-(1-hexylmetylamin)octová kyselina ;
 (S)-2-(2-heptylmetylamin)octová kyselina ;
 3-(2-propylmetylamin)propiónová kyselina ;
 3-(1-hexylmetylamin)propiónová kyselina ;
 (R)-3-(2-heptylmetylamin)propiónová kyselina ;
 2-(2-propylamino)acetonitril ;
 (R)-2-(2-pentylamino)acetonitril ;
 2-(1-hexylamino)acetonitril ;
 (S)-2-(2-heptylamino)acetonitril ;
 (R)-3-(2-heptylamino)propiónitril ;
 2-(2-propylmetylamin)acetonitril ;
 (R)-2-(2-pentylmetylamin)acetonitril ;
 2-(1-hexylmetylamin)acetonitril ;
 (S)-2-(2-heptylmetylamin)acetonitril ;
 (R)-3-(2-heptylmetylamin)propiónitril ;
 2-(2-propylamino)etanfosfónová kyselina ;

- (R)-2-(2-pentylamino)etanfosfónová kyselina ;
 (S)-2-(2-heptylamino)etanfosfónová kyselina ;
 2-(2-propylmetylamo)etanfosfónová kyselina ;
 (S)-2-(2-heptylmetylamo)etanfosfónová kyselina ; a
 (R)-2-(2-heptylamino)etan-5-tetrazol.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sú prípadne čistými enantiómami sú nové. Achirálna a racemická zlúčeniny sú nové s výnimkou nasledujúcich vylúčení, hoci ich vlastnosti ako bunkových záchranných činidiel nie sú známe

a) pre $X = \text{COOH}$; $n = 1$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré

$$R^2 = \text{H} \text{ a } m = 1 \text{ až } 4, 6, 7, 8, 9, 11 \text{ alebo } 13, \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0, 1 \text{ alebo } 2,$$

b) pre $X = \text{COOH}$; $n = 1$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{CH}_3$ s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H} \text{ a } m = 2 \text{ alebo } 3, \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0,$$

c) pre $X = \text{COOR}^5$; $n = 1$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H} \text{ a } m = 1 \text{ až } 4 \text{ alebo } 9, \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0 \text{ alebo } 1, \text{ a}$$

$$R^5 = \text{metyl, etyl, terc. butyl,}$$

d) pre $X = \text{COOH}$; $n = 2$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H} \text{ a } m = 1 \text{ až } 4, 6, 9 \text{ alebo } 11, \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0, 1 \text{ alebo } 4,$$

e) pre $X = \text{COOH}$; $n = 2$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{CH}_3$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H} \text{ a } m = 1 \text{ alebo } 2,$$

f) pre $X = \text{COOR}^5$; $n = 2$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H} \text{ a } m = 1 \text{ až } 5, 9 \text{ alebo } 15,$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0 \text{ alebo } 1, \text{ a}$$

$$R^5 = \text{metyl, etyl, terc. butyl,}$$

g) pre $X = \text{COOR}^5$; $n = 2$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{CH}_3$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H} \text{ a } m = 1 \text{ alebo } 2,$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0, \text{ a}$$

$$R^5 = \text{metyl, etyl, terc. butyl,}$$

h) pre $X = \text{COOH}$; $n = 3$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H} \text{ a } m = 2 \text{ alebo } 6,$$

i) pre $X = \text{COOR}^5$; $n = 3$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H a } m = 2,$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0 \text{ alebo } 1, \text{ a}$$

$$R^5 = \text{metyl, etyl, terc. butyl,}$$

j) pre $X = \text{CN}$ (kyano) ; $n = 1$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H a } m = 1, 2, 4, 5 \text{ alebo } 6 \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0, 1 \text{ alebo } 2,$$

k) pre $X = \text{CN}$; $n = 1$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{CH}_3$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H a } m = 1, \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0,$$

l) pre $X = \text{CN}$; $n = 2$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H a } m = 1, 2, 3, 4 \text{ alebo } 6 \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0, 1 \text{ alebo } 4,$$

m) pre $X = \text{CN}$; $n = 2$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{CH}_3$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H a } m = 2, \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0,$$

n) pre $X = \text{CN}$; $n = 3$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{H a } m = 1 \text{ až } 4, \text{ a}$$

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 1 \text{ alebo } 2,$$

o) pre $X = \text{PO}_3\text{H}_2$; $n = 2$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0, 1 \text{ alebo } 5,$$

p) pre $X = \text{PO}_3(\text{R}^5)_2$; $n = 2$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0 \text{ alebo } 1, \text{ a}$$

$$R^5 = \text{etyl,}$$

q) pre $X = 5\text{-tetrazol}$; $n = 2$; $R^3 = R^4 = \text{H}$, s vylúčením zlúčenín, pre ktoré :

$$R^2 = \text{CH}_3 \text{ a } m = 0.$$

Zvlášť výhodné sú tie z R a S konfigurácií, ktoré závisia od podtriedy zlúčeniny. Metódy rozštiepenia racemátov sú známe. Vhodné metódy zahŕňujú frakčnú kryštalizáciu, derivatizáciu racemátov nasledovanú stereošpecifickým enzymatickým odstránením pripojenej skupiny a chromatografiou. Avšak je výhodné pripraviť chirálne zlúčeniny všeobecného vzorca I z chirálnych reakčných zložiek, za použitia reakčných zložiek, ktoré nepôsobia nepriaznivo na stereochémiu. Pokiaľ sa týka enantiomérov je výhodné, keď enantiomér neobsahuje viac ako 3% zlúčeniny

opačnej konfigurácie. Je zvlášť výhodné, keď enantiomér obsahuje menej ako 1% odpovedajúceho enantioméru opačnej konfigurácie.

Niektoré z inaktívnych enantiomérov pre uvedenú triedu alebo podtriedu zlúčenín silno antagonistujú antiapoptotické pôsobenie aktívnych enantiomérov a sú užitočné ako výskumné prostriedky.

Vynález je rozšírený na soli zlúčenín všeobecného vzorca I. Na podávanie solí by mali byť tieto soli farmaceuticky prijateľné, hoci môžu byť užitočné aj iné soli, napríklad pri syntéze alebo čistení.

Príprava zlúčenín podľa vynálezu

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu pripraviť mnohými spôsobmi. Jeden zo spôsobov zahŕňa adiciu primárneho všeobecného vzorca II



na olefinovú dvojitú väzbu α, β - nenasýtených esterov karboxylovej kyseliny (ako je metylakrylát) alebo esterov vinylfosfónových kyselín alebo α, β -nenasýtených nitrilov (ako je akrylonitril) všeobecného vzorca III [21]



kde X je polarizovaná skupina, ako je karboxylový ester, fosfónový ester alebo nitril za vzniku odpovedajúcich N-alkylaminopropiónových esterov, etanfosfónových esterov a propiónnitrilov.

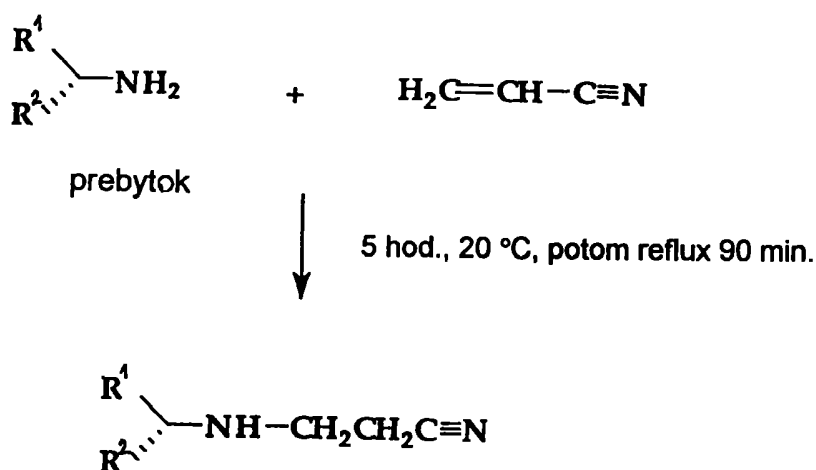
Je možné použiť amín všeobecného vzorca II, kde R^1 sa líši od R^2 vo forme racemátu a oddeliť enantioméry následne, ale je výhodné použiť amín v podstate v enantiometrickej čistej forme.

Chirálné primárne amíny (R- alebo S- formy) sa pripravujú rekryštalizáciou tartarátov racemátov z metanolu [22] s výnimkou pre (R) a (S)-2-butylamíny, ktoré dodáva Aldrich Chemical Co. Enantiométna čistota sa určí za použitia chromatografie s chirálnou kapilárnou kolónou a chirálnym derivatizačným činidlom [23]. Analogicky k vyššie uvedenému, chirálne primárne amíny môžu taktiež byť

adované na C-C dvojité väzbu metylakrylátu, dietylvinylfosfónátu alebo akrylonitrilu za získania odpovedajúceho chirálneho metyl N-alkylaminopropiónátu, chirálneho dietyl N-alkylaminoetanfosfónátu alebo chirálneho N-alkylaminopropiónitrilu.

V jednom uskutočnení sa prebytok chirálneho amínu aduje na olefinovú väzbu akrylonitrilu ako je to zobrazené v nasledujúcej schéme.

Prebytok amínu a akrylonitrilu :



kde

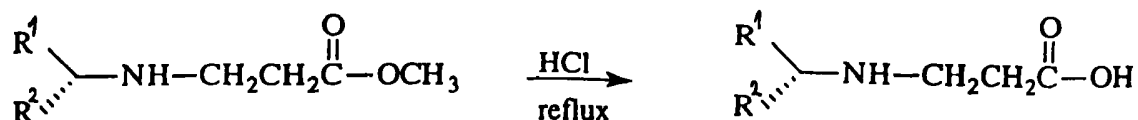
R^1 = vodík, metyl alebo etyl a

R^2 = metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl.

V ďalšom uskutočnení sa môže prebytok amínu adovať na olefinovú väzbu dietylvinylfosfónátu za získania odpovedajúceho dietyl N-alkylaminoetanfosfónátu. Kyselina chlorovodíková hydrolyzuje diester aminofosfónovej kyseliny za získania odpovedajúcej aminofosfónovej kyseliny ako hydrochloridovej soli.

Ešte v ďalšom uskutočnení sa môže prebytok amínu adovať na olefinovú väzbu metylakrylátu za získania odpovedajúceho metyl N-alkylaminopropiónátu [24]. Hydrolyza karboxylátového esteru kyselinou chlorovodíkovou vedie k aminokyseline a jej hydrochloridovej soli v súlade s nasledujúcou reakčnou schémou :

Hydrolyza esterov :

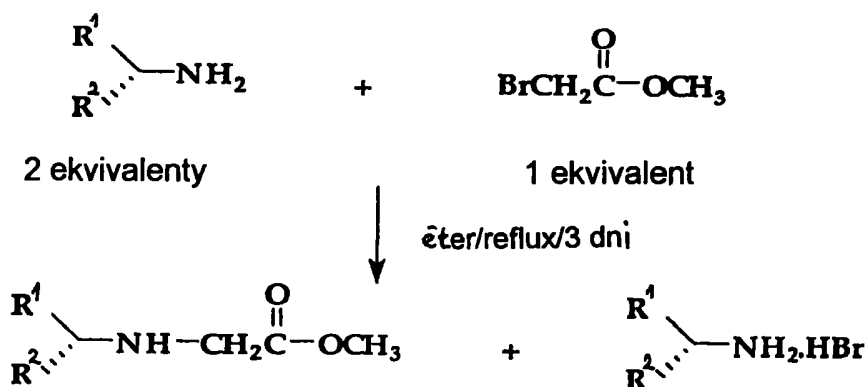


Druhý postup poskytuje zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré obsahujú iba jeden uhlíkový atóm medzi atómom dusíka a funkčná skupina zahŕňa kondenzáciu primárneho alifatického amínu všeobecného vzorca II s brómmetylovou reakčnou zložkou všeobecného vzorca IV



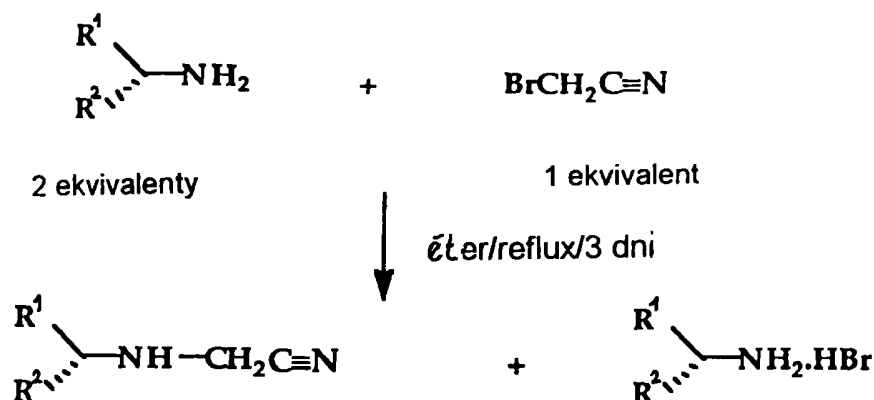
kde L je odštepujúca sa skupina, napríklad halogenid, tosyl alebo mezylskupina (výhodný je bromid) a X je karboalkoxy (výhodne karbometoxy alebo karbetoxy), nitril alebo fosfodietoxy. Znova sa môže použiť amín v racemickej alebo enantiomérne čistej forme. V jednom výhodnom uskutočnení reagujú dva ekvivalenty amínu s jedným ekvivalentom brómmetylového analógu všeobecného vzorca IV za vzniku požadovaného aminometankarboxylátového (glycínového) esteru a hydrobromidovej soli amínu, ktorá sa môže izolovať a znova použiť podľa nasledujúcej reakčnej schémy.

Dva ekvivalenty amínu a jeden ekvivalent brómmetylesteru v éteri :



V ďalšom výhodnom uskutočnení reagujú dva ekvivalenty amínu s jedným ekvivalentom brómmetylového analógu vzorca IV za vzniku požadovaného aminometannitrilu (aminoacetonitrilu) a hydrobromidovej soli amínu, ktorá sa môže izolovať a znova použiť podľa nasledujúcej reakčnej schémy.

Dva ekvivalenty amínu a jeden ekvivalent brómacetonitrilu v éteri :



Ďalšia cesta k zlúčeninám podľa vynálezu zahŕňa trifluoracetyláciu amínu nasledovanú reakciou s brómmetyl, brómetyl alebo brómpropylovými analógmi esterov karboxylových kyselín alebo nitrilov všeobecného vzorca V



(V)

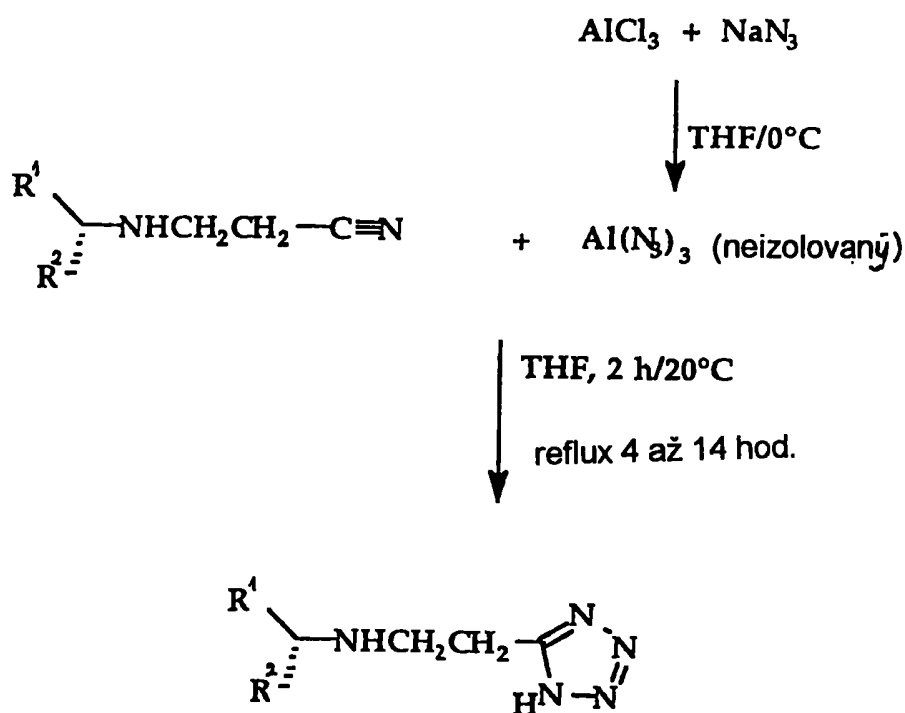
kde L je odštepujúca sa skupina, napríklad halogenid, tosyl alebo mezylová skupina (výhodný je bromid), n je 1, 2 alebo 3 a X je karboalkoxy (výhodne metoxy alebo etoxy), nitril alebo fosfodietoxy.

Amín sa môže použiť v racemickej alebo enantiomérne čistej forme. Amín reaguje s anhydridom trifluóroctovej kyseliny alebo trifluóracetylhalogenidom v inertnom rozpúšťadle, napríklad v chlorovanom uhľovodíku, ako je metyléndichlorid, chloroform alebo chlorid uhličité a báza, napríklad organická báza ako je trietylamín. N-trifluóracetylamin sa potom zahrieva pri spätnom toku s brómmetylaminom všeobecného vzorca V, vhodne v prítomnosti bázy, ako je terc.butoxid draselný v polárnom rozpúšťadle, napríklad v acetonitrile a v prítomnosti crown éterového katalyzátora, napríklad 18-crown-6. Produkt tejto reakcie sa potom hydrolyzuje, výhodne reakciou s bázou, ako je hydroxid alkalického kovu v alkoholovom roztoku.

Tetrazolové zlúčeniny podľa vynálezu sa pripravujú adíciou azidového iónu na nitrilovú trojitú väzbu [25]. Znova, amín sa môže použiť v racemickej alebo enantiomérne čistej forme. V jednom výhodnom uskutočnení azidový ión je generovaný pomalým pridávaním chloridu hlinitého k roztoku/suspenzii azidu

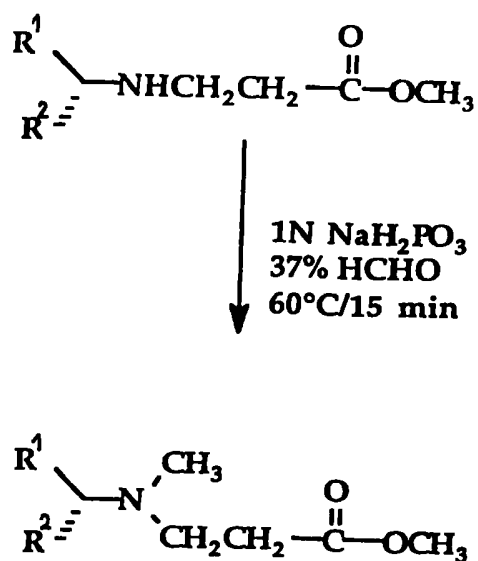
sodného v tetrahydrofuráne pri 0 °C. Do vznikajúceho roztoku azidu hlinitého sa pridá nitril (pripravený vyššie popísaným spôsobom) v tetrahydrofuráne pri teplote miestnosti, nasleduje miešanie počas 2 hodín a potom mierne zahrievanie pri spätnom toku počas niekoľkých hodín podľa nasledujúcej schémy.

Adícia azidového iónu na nitril



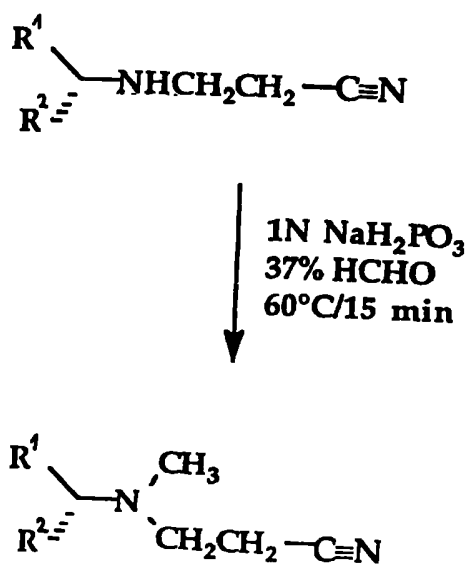
N-metylácia rôznych sekundárnych amínov popísaných vyššie sa dosiahne reduktívnou metyláciou za použitia formaldehydu a fosfitu sodného [26]. Znova, amín sa môže použiť v racemickej alebo enantioméne čistej forme. Aminokarboxylátový ester alebo aminonitril (ako hydrochloridová soľ alebo voľná báza) sa rozpustí vo vodnom dihydrogénfosfite sodnom a reaguje s prebytkom 37% vodného formaldehydu pri 60 °C počas 15 minút. Produkt sa izoluje éterovou extrakciou po alkalizácii ľadom chladenej reakčnej zmesi s hydroxidom sodíka. Výhodné uskutočnenie je ukázané v nasledujúcej reakčnej schéme.

N-metylácia aminoesteru :



Ešte ďalšie výhodné uskutočnenie je uvedené v nasledujúcej reakčnej schéme.

N-Metylácia aminonitrilu :



Terapeutické metódy vynálezu

Ako bolo vyššie uvedené, zlúčeniny všeobecného vzorca I (ako sú popísané vyššie) majú veľa terapeutických aplikácií.

V jednom aspekte predkladaný vynález poskytuje spôsob liečby alebo prevenciu stavu, pri ktorom dochádza k zániku buniek apoptózou, zahrňujúci podanie živočíchovi, v prípade potreby, účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Výraz „účinné množstvo“ ako sa tu používa zahrňuje množstvo, ktoré je účinné, v dávkach a časových periódach, nevyhnutných na dosiahnutie požadovaného účinku. Výraz „živočích“ ako sa tu používa, zahrňuje všetkých členov živočíšnej ríše, vrátane ľudí.

Ďalším aspektom predkladaného vynálezu je použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I na liečbu alebo prevenciu stavov, pri ktorých dochádza k zániku buniek apoptózou.

Ešte ďalším aspektom predkladaného vynálezu je použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I na prípravu liečiva na liečbu alebo prevenciu stavov, pri ktorých dochádza k zániku buniek apoptózou.

Stavy, pri ktorých dochádza k zániku buniek apoptózou zahrňujú, nie však s obmedzením, mŕvicu, poranenie hlavy, Bellovu plaziu, poranenie chrbtice a poškodenie iných nervov, Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu, Pickovu chorobu, amyotropnú laterálnu sklérozu, Huntingtonovu chorobu, násobnú sklerózu, srdcovú myopatiu, nefropatiu, retinopatiu, diabetické komplikácie, glaukóm a taktiež idiopatickú neuropatiu.

Farmaceutické prostriedky

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť formulované do farmaceutických prostriedkov na podanie subjektom v biologicky kompatibilnej forme vhodnej na podanie *in vivo*. Prostriedky obsahujúce zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu pripraviť samy o sebe známymi spôsobmi pre prípravu farmaceuticky prijateľných prostriedkov, ktoré môžu byť podané subjektom tak, že účinné množstvo aktívnej substancie sa spojí do zmesi s farmaceuticky prijateľnými vehikulami. Vhodné vehikulá sú opísané napríklad v Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. USA 1985). Na tejto báze, prostriedky zahrňujú, aj keď nie výlučne, roztoky substancií v spojení

s jedným alebo viacerými farmaceutickými vehikulami alebo riedidlami a obsiahnuté v pufrových roztokoch s vhodným pH a izo-osmotické s fyziologickými tekutinami.

Aktívna substancia sa môže podávať konvenčným spôsobom, ako je injekcia (subkutánna, intravenózna atď), orálne podanie, inhalácia, transdermálna aplikácia alebo rektálne podanie.

Pri orálnom podaní môžu byť zlúčeniny podané ako tabletky, potiahnuté tabletky, želatínové kapsule, kapsule, tobolky a roztoky alebo suspenzia. Zlúčeniny môžu byť podané paranterálne alebo akoukoľvek inou vhodnou cestou podania, ako intravenózne, subkutánne, depotné injekcie, intramuskulárne, intratekálne, intraventrikulárne, intra-artikulárne, rektálne (čípky, črevné nálevy), sublinguálne, bukálne, intra-okulárne, intra-vitreo, transdermálne (kožou), nazálne kvapky (insuflácia), lipozomálny systém dodávania. Denná dávka sa pohybuje v rozsahu od 1 do 100 mg.

Podľa ďalšieho aspektu predkladaný vynález poskytuje farmaceutický prostriedok zahrňujúci zlúčeninu všeobecného vzorca I v zmesi s vhodným nosičom alebo riedidlom. Zlúčenina môže byť achirálna alebo v podstate enantiometricky čistý R- alebo S-enantiomér, alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, v zmesi s farmaceuticky prijateľnými riedidlami alebo nosičmi. Prostriedky sú užitočné pri liečbe alebo prevencii stavov, pri ktorých dochádza k zániku buniek apoptózou.

Ďalším aspektom predkladaného vynálezu je komerčné balenie, obsahujúce ako aktívnu zložku zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, spoločne s návodom na použitie na liečbu alebo prevenciu stavu, pri ktorom dochádza k zániku buniek apoptózou.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

In vitro protokol na posúdenie antiapoptotickej kapacity rôznych zlúčenín v cerebelárnych zrnitých bunkách :

Nasledujúce biologické údaje demonštrujú, že zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú antiapoptické vlastnosti.

Kultúry cerebelárnych zrnitých buniek (CGS) môžu byť indukované do apoptózy pridaním vysokej koncentrácie cytozín arabinozidu (AraC)[27]. Bolo

preukázané, že toto je na p53 závislá apoptóza [28]. Bol nameraný antiapoptotický účinok niektorých aminokyselín, aminofosfónových kyselín, aminonitrilov a aminotetrazolov za použitia tohto systému.

Kultúry CGC sa získali zo 6 až 8 dní starých mláďat krýs Wistar. Kultúry boli pestované na skle v 35 mm Petriho miskách počas 3 dní a potom sa použili na pokusy. Do prostredia kultúry sa pridali alikvoty (20 μ l) roztoku liečiva (AraC, antiapoptotické liečivá, vehikulá liečív). Po 24 hodinách sa kultúry fixovali s FAM a zafarbili sa bis-benzamidom. Normálne a apoptotické jadrá boli počítané k celkovým 90 až 120 bunkám na kultúru. Zistená optimálna koncentrácia AraC bola 300 μ M.

Výsledky sú zhrnuté v tabuľkách 1 až 4.

Tabuľka 1 – Záchrana aminokyselinami a esterami v skúške CGC

Zlúčenina	10^{-6} M	10^{-9} M	10^{-12} M	Záchrana
Glycíny (aminoctovej kyseliny)				
2-Propyl	R	X	X	áno
1-Hexyl	X	R	X	áno
R-2-Heptyl	X	X	X	nie
S-2-Heptyl	R	R	R	áno
B-Alaníny(aminopropiónovej kyseliny)				
2-Propyl	X	R	R	áno
2-Propyl-N-metyl	R	R	R	áno
R-2-Pentyl	X	X	X	nie
1-Hexyl	R	R	R	áno
1-Hexyl-N-metyl	R	R	X	áno
R-2-Heptyl		R	R	áno
R-2-Heptyl-N-metyl	R	R	R	áno
S-2-Heptyl			X	nie
B-Alanináty (estery)				
2-Propyl	X	X	X	nie
1-hexyl	X	R	R	áno
R-2-Heptyl-N-metyl	R	R	R	áno

R = záchrana; X = žiadna záchrana

Tabuľka 2 – Záchrana aminofosfónovými kyselinami v skúške CGC

Zlúčenina	10^{-6}M	10^{-9}M	10^{-12}M	Záchrana
Glycíny (aminoctovej kyseliny)				
2-Propyl	R	R	R	áno
R-2-Pentyl	R	X	X	áno
1-Hexyl	X	X	X	nie
R-2-Heptyl	R*	X	X	áno*
S-2-Heptyl	X	R	R	áno

*Prítomnosť 0,5% S-enantioméru (ktorý je silný pri 10^{-12}M) v R-enantioméri je pravdepodobnou príčinou pre zrejmu záchranu R-enantiomérom pri 10^{-6}M .

Tabuľka 3 – Záchrana aminotetrazolmi v skúške CGC

Zlúčenina	10^{-6}M	10^{-9}M	10^{-12}M	Záchrana
R-2-Heptyl	R	R	R	áno
S-2-Heptyl	X	X	X	nie

Tabuľka 4 – Záchrana aminonitrilmi v skúške CGC

Zlúčenina	10^{-6}M	10^{-9}M	10^{-12}M	Záchrana
Acenonitrily				
2-Propyl	R	R	R	áno
R-2-Pentyl	X	R	X	áno
S-2-Pentyl	X	X	X	nie
1-Hexyl	X	R	R	áno

R-2-Heptyl	X	X	X	nie
S-2-Heptyl	X	R	R	áno
Propiónitrily				
2-Propyl	X	X	X	nie
2-Propyl-N-metyl	T	T	X	nie
R-2-Pentyl	X	X	X	nie
terc. Amyl	X	X	X	nie
terc. Amyl-N-metyl	X	X	X	nie
3-Pentyl	R	R	X	áno
1-Hexyl	R	R	X	áno
1-Hexyl-N-metyl	X	X	X	nie
R-2-Heptyl	X	R	R	áno
R-2-Heptyl-N-metyl	X	R	X	áno
S-2-Heptyl	X	X	X	nie

R = záchrana; X = žiadna záchrana ; T = toxický

Podrobné syntetické postupy

Ďalej sú uvedené neobmedzujúce príklady syntetických postupov.

Príklad 2

Hydrochlorid metyl 3-(1-hexylamino)propiónátu [Metyl N-(1-hexyl)- β -alanínát]



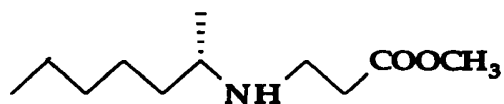
K 1-hexylamínu (7,58 g, 75 mmol) chladenému kúpeľom voda-ľad sa pridá po kvapkách metylakrylát (4,3 g, 50 mmol). Po skončení pridávania sa nechá teplota vystúpiť na teplotu miestnosti a reakčný roztok sa mieša 5 hodín a potom sa zahrieva pri spätnom toku 90 minút. Po miešaní počas noci pri 20 °C sa produkt, metyl 3-(1-hexylamino)propiónát destiluje (teplota varu = 85 až 88 °C/2 mm; udávaná teplota podľa literatúry 80 až 84 °C/0,5 mm) ako číra, bezfarebná kvapalina s výťažkom 55 %. Hydrochloridová soľ sa pripraví pridaním metanolovej HCl (15 %) do éterového

roztoku voľnej bázy; teplota topenia = 204 až 205 °C (teplota udávaná v literatúre 190 až 192 °C).

Hmotnostné spektrum : m/e (M+); 116(M-C₅H₁₁); 84.

Príklad 3

Hydrochlorid (R)-metyl 3-(2-heptylamino)propiónátu [(R)-Metyl N-(2-heptyl)-β-alanínát]



Prípraví sa podľa príkladu 2. Hydrochloridová soľ sa kryštalizuje zo zmesi metanol/éter; teplota topenia = 89,5 až 90,5 °C.

Hmotnostné spektrum : m/e : (M+); 186 (M-CH₃) ; 130 (M-C₅H₁₁)

Príklad 4

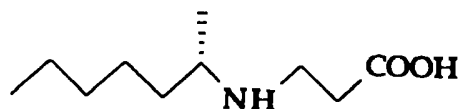
Hydrochlorid metyl 3-(2-propylamino)propiónátu [Metyl N-(2-propyl)-β-alanínát]

Prípraví sa podľa príkladu 2. Hydrochloridová soľ sa rekrystalizuje zo zmesi metanol/éter; teplota topenia = 108 až 110 °C (teplota topenia udávaná v literatúre 107 °C).

Hmotnostné spektrum : m/e: 145(M+); 130 (M-CH₃); 98; 72; 56.

Príklad 5

Hydrochlorid (R)-3-(2-heptylamino)propiónovej kyseliny [(R)-N-(2-heptyl)-β-alanín]



(R)-3-(2-Heptylamino)propionitril (7,5 g, 44,6 mmol)(pripravený podľa príkladu 18) sa zahrieva pri spätnom toku s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) počas 4 hodín. Po filtrácii nerozpustného chloridu amonného sa vodný roztok odparí do sucha na rotačnej odparovačke. Zostatok sa mieša s dichlórmetánom (120 ml) počas 2 hodín a nerozpustný chlorid amonný sa filtruje. Filtrát sa koncentruje, znova sa filtruje a potom sa odparí a získa sa bezfarebný olej, ktorý po ochladení kryštalizuje. Výťažok hygroskopického produktu je kvantitatívny ; teplota topenia = 57 až 58 °C.

Hmotnostné spektrum : m/e : 187 (M+); 172(M-CH₃); 116 (M-C₅H₁₁); 72.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,72 (t, 3H); 1,1 – 1,3 (m, 6H); 1,42/1,60 (2m, vždy 1H); 2,67 (t, 2H); 3,17 (m, 3H; αCH & CH₂COOH).

Zlúčenina uvedená v názve sa môže taktiež pripraviť hydrolyzou metylesteru kyselinou chlorovodíkovou (pripravený podľa príkladu 3).

Príklad 6

Hydrochlorid (S)-3-(2-heptylamino)propionovej kyseliny [(S)-N-(2-heptyl)-β-alanín]

Pripravený podľa príkladu 5. Hydrochloridová soľ, teplota topenia = 56 až 58 °C, je hygroskopický.

Hmotnostné spektrum : m/e: 187(M+); 172(M-CH₃); 128 (M-CH₂COOH); 116(M-C₅H₁₁).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,75 (t, 3H); 1,18 (d, 3H); 1,1-1,3 (m, 6H); 1,451/1,60 (2m, každý 1H); 2,68 (t, 2H); 3,20 (m, 3H; αCH & CH₂COOH).

Príklad 7

3-(1-Hexylamino)propionová kyselina [N-(1-hexyl)-β-alanín]

Hydrochlorid metyl 3-(1-hexylamino)propionátu (pozri príklad 2) sa hydrolyzuje zahrievaním pri spätnom toku s 2N HCl počas 24 hodín a potom nasleduje odparenie do sucha ; teplota topenia = 95 až 97 °C (žiadny literárny údaj).

Hmotnostné spektrum : m/e 173(M+); 102(M-C₅H₁₁); 84, 72.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,73 (t, 3H); 1,17 (m, 6H); 1,52 (m, 2H); 2,68 (t, 2H); 2,93 (t, 2H); 3,18 (t, 2H).

Príklad 8

Hydrochlorid 3-(2-propylamino)propiónovej kyseliny [N-(2-propyl)-β-alanín]

Pripraví sa hydrolýzou esteru (príklad 7). Produkt je biely prášok, teplota topenia = 154 až 155 °C (žiadny literárny údaj).

Hmotnostné spektrum : m/e : 131 (M+); 116 (M-CH₃) ; 98; 56.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 1,20 (d, 6H); 2,70 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 3,32 m (m, 1H);

Príklad 9

Hydrochlorid etyl 2-(2-propylamino)acetátu [Etyl N-(2-propargyl)glycinát]



K roztoku 2-propylamínu (4,4 g, 75 mmol) v éteri (100 ml) sa pridá etylbromacetát (6,26 g, 3,75 mmol). Roztok sa mieša pri 20 °C počas 3 dní. Vyzrážaný hydrobromid 2-propylamínu sa filtruje a filtrát sa odparí na rotačnej odparovačke a získa sa 5,4 g čirej svetložltej kvapaliny (surový výťažok = 99 %). Pripraví sa hydrochloridová soľ a rekryštalizuje sa zo zmesi etanol/éter; teplota topenia = 120 až 121 °C (žiadny literárny údaj).

Hmotnostné spektrum : m/e : 145(M+); 130 (M-CH₃); (M-COOC₂H₅)

Príklad 10

Hydrochlorid 2-(2-propylamino)octovej kyseliny [N-(2-Propyl)glycín]

Vzorka sa pripraví z nitrilu (pripravený podľa príkladu 25) v 72 % výťažku za použitia hydrolyzného postupu, ktorý je podobný postupu popísanom v príklade 12. Hydrochloridová soľ sa rekryštalizuje z acetónu; teplota topenia = 180 až 184 °C (teplota topenia udávaná v literatúre 203 až 204,5 °C; 182 až 183 °C).

Hmotnostné spektrum : (CI). 118(M+1); 102(M-CH₃); 72 (M-CO₂H); (EI). 117(M+); 102 (M-CH₃); 72 (M-COOH).

¹H-NMR (D₂O, 300 Mhz): 1,19 (d, 6H); 3,33 (m, 1H); 3,79 (s, 2H).

Príklad 11

Hydrochlorid 2-(1-hexylamino)octovej kyseliny [N-(1-Hexyl)glycín] 1HxActAc

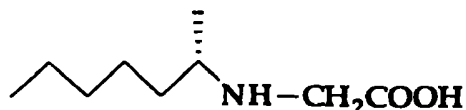
Vzorka sa pripraví z nitrilu (pripravený analogicky podľa príkladu 10) v 72 % výťažku za použitia hydrolyzného postupu, ktorý je podobný postupu popísanom v príklade 12. Hydrochloridová soľ sa rekryštalizuje z acetónu; teplota topenia = 162 až 164 °C (teplota topenia uvádzaná v literatúre 215 až 218°C).

Hmotnostné spektrum : m/e : 159 (M+); 114(M-CO₂); 88 (M-C₅H₁₁).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,72 (t, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,55 (m, 2H); 2,96 (t, 2H); 3,77 (s, 2H).

Príklad 12

Hydrochlorid (R)-2-(2-heptylamino)octovej kyseliny [(R)-N-(2-Heptyl)glycín]



Roztok (R)-2-(2-heptylamino)acetonitrilu (1,20 g, 7,79 mmol) (pripravený podľa príkladu 23) v koncentrovanej HCl (12 ml) a vode (5 ml) sa zahrieva 48 hodín na 90 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes koncentruje do sucha, filtruje a získa sa surový produkt (1,40 g). Roztok surového produktu (0,60 g) v koncentrovanej HCl (20 ml) a vode (10 ml) sa zahrieva 24 hodín pri 90 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes odparí do sucha a triture sa

s éterom a získa sa hydrochloridová soľ ako kryštalická pevná látka (0,60 g, celkovo 37% výťažok) ; teplota topenia = 162 až 164 °C.

Hmotnostné spektrum : m/e (Cl). 174 (M+1); 158(M-C₅H₁₁).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) : 0,74 (t, 3H); 1,1 – 1,3 (m, 6H); 1,45/1,60 (2m, vždy 1H); 3,21 (m, 1H); 3,79 (s, 2H).

Príklad 13

Hydrochlorid (S)-2-(2-heptylamino)octovej kyseliny [(S)-N-(2-Heptyl)glycín]

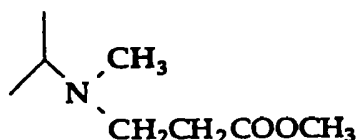
Produkt sa pripraví tak ako je to popísané v príklade 12 v 72 % celkovom výťažku hydrolyzou nitrochloridovej soli; teplota topenia = 161 až 163 °C.

Hmotnostné spektrum : m/e (Cl). 174 (M+1); 156 (M-OH); 128 (M-CO₂H).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) : 0,73 (t, 3H); 1,18 (d, m, 9H); 1,47, 1,60 (2m, vždy 1H); 3,21 (m, 1H); 3,78 (s, 2H).

Príklad 14

Hydrochlorid metyl 3-(2-propylmethylamino)propionátu [Metyl N-(2-propyl)-N-metyl-β-alaninátu]



K roztoku hydrochloridu metyl 3-(2-propylamino)propionátu (príklad 10) (0,907 g, 5 mmol) v 1N dihydrogénfosfitu (25 ml) sa pridá 37 % formaldehyd (2,1 ml, 23 mmol). Roztok sa mieša pri 60 °C počas 10 minút, potom sa ochladí v kúpeli ľadu a vody a alkalizuje sa 10 % hydroxidom sodným (10 ml). Vzniknutý roztok sa nasýti chloridom sodným (9 g) a bezprostredne sa extrahuje éterom (3 x 15 ml). Spojené filtráty sa sušia nad bezvodým síranom horečnatým a odparia sa do sucha a získa sa bezfarebná kvapalina. Hydrochloridová soľ, pripravená pridaním metanolovej HCl k éterovému roztoku voľnej bázy, sa vyzráža ako viskózný olej v 83 % výťažku .

Hmotnostné spektrum : m/e : (M+); 144 (M-CH₃); 86 (M-CH₂COOCH₃).

Príklad 15

Hydrochlorid (R)-metyl 3-(2-heptylmetylamino)propionátu [(R)-Metyl-(2-heptyl-N-metyl-β-alaninátu)]

Hydrochloridová soľ sa získa v 93 % výťažku ako bezfarebná viskózna kvapalina.

Hmotnostné spektrum : m/e : 215(M⁺); 200 (M-CH₃); 144 (M-C₅H₁₁).

Príklad 16

Hydrochlorid (R)-3-(2-heptylmetylamino)propionovej kyseliny [N-(2-Heptyl)-N-metyl-β-alanín]

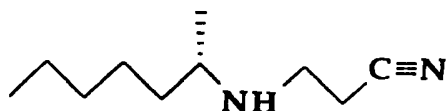
Hydrochloridová soľ sa vyzráža ako bezfarebný viskózny olej.

Hmotnostné spektrum : m/e: 201 (M+1); (M-CH₃); (M-C₅H₁₁) .

¹H- NMR (D₂O, 300 MHz); 0,72 (t, 3H); 1,18 (d, 9H); 1,47 , 1,59 (2m, vždy 1H); 2,65 (d, 3H); 2,74 (t, 2H); 3,11 (m, 1H); 3,34 (s, 2H).

Príklad 17

Hydrochlorid (R)-3-(2-heptylamino)propionitrilu



K (R)-2-heptylamínu (99,4 % R) (9,28 g, 80,7 mmol) chladenom v kúpeli ľad-voda sa pridá po kvapkách akrylonitril (2,85 g, 3,543 ml, 54 mmol). Po skončení pridávania sa teplota zvýši na teplotu miestnosti a reakčný roztok sa mieša 5 hodín a potom sa zahrieva pri spätnom toku 90 minút. Po miešaní počas noci pri 20 °C sa produkt, (R)-3-(2-heptylamino)propionitril destiluje ako číra, bezfarebná kvapalina, teplota topenia 101 až 102 °C/2 mm, s výťažkom 85 %. Hydrochloridová soľ sa

pripraví pridaním etanolovej HCl (15%) do =terového roztoku voľnej bázy ; teplota topenia = 134 až 135 °C.

Hmotnostné spektrum : m/e (Cl) 169(M+H)⁺; 153 (M-CH₃); 97 (M-C₅H₁₁).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz); 0,73 (t, 3H); 1,20 (d, 9H); 1,45, 1,61 (2m, vždy 1H); 2,85 (t, 2H); 3,3 (m, 3H).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 58,66; %H = 10,34; %N = 13,68.

Získané : %C = 58,73; %H = 10,53; %N = 13,47.

Východiskový materiál, (R)-2-heptylamín, sa oddelí od racemátu opakovanou rekryštalizáciou jeho L- tartarátovej soli z metanolu. Osem rekryštalizácií za použitia pomeru objemu (metanolu) k hmotnosti (tartarátovej soli) 2,4 až 2,6 (zvýšenie ako sa zvyšuje optická čistota) poskytuje R-enantiomér s optickou čistotou 99,4 % R. Optická čistota sa stanoví derivatizáciou čerstvo pripraveným chirálnym reakčným činidlom (S)-N-trifluóracetylchloridom a potom plynovou chromatografiou na chirálnej kolóne [23.]

Príklad 18

Hydrochlorid (S)-3-(2-heptylamino)propionitrilu

(S)-2-heptylamín ako jeho D-tartarátová soľ sa pripraví rekryštalizáciou racemátu (obohateného S, izolovaný a pripravený z kombinovaných filtrátov získaných pri rekryštalizácii L-tartarát s R-enantiomérom popísaným v príklade 17). Optická čistota je 99,4 % S. S-2HECN sa pripraví v 85 % výťažku (teplota varu 99 až 100 °C/2 mm) ako je popísané pre R-enantiomér v príklade 17. Hydrochloridová soľ sa rekryštalizuje zo zmesi metanol/éter; teplota topenia = 133 až 134 °C.

Hmotnostné spektrum : m/e: (Cl) 169 (M+H)⁺; 153(M-CH₃); 128(MCH₂CN); 97 (M-C₅H₁₁).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz); 0,72 (t, 3H); 1,20 (d, m, 9H); 1,45, 1,62 (2m, vždy 1H); 2,85(t, 2H); 3,29 (m, 3H).

Elementárna analýza : Vypočítané : % C = 58,66; %H = 10,34; %N = 13,68.

Získané : % C = 58,61; %H = 10,10; %N = 13,42.

Príklad 19

Hydrochlorid 3-(2-propylamino)propionitrilu

Voľná báza, teplota varu 94 °C/30 mm (teplota varu udávaná v literatúre 86 až 87 °C/17 mm) sa pripraví podľa postupu príkladu 17 a potom sa prevedie na hydrochloridovú soľ, ktorá rekryštalizuje zo zmesi metanol/éter; teplota topenia = 145,5 až 156 °C (žiadny literárny údaj).

Hmotnostné spektrum : m/e: 140 (M+); 97 (M-CH₃); 72(M-CH₂CN).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) : 1,20 (d, 6H); 2,85 (t, 2H); 3,29 (t, 2H); 3,36 (m, 1H).

Príklad 20

Hydrochlorid 3-(1-hexylamino)propionitrilu

Hydrochloridová soľ sa rekryštalizuje zo zmesi etanol/éter; teplota topenia = 188 až 189 °C (žiadny literárny údaj).

Hmotnostné spektrum : m/e : 154 (M+); 114(M-CH₂CN); 83 (M-C₅H₁₁).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,72 (t, 3H); 1,18 (m, 6H); 1,53 (m, 2H); 2,87 (t, 2H); 2,96 (t, 2H); 3,29 (t, 2H).

Príklad 21

Hydrochlorid 3-(3-pentylamino)propionitrilu

Voľná báza, teplota varu = 84 až 85 °C/2 mm (žiadny literárny údaj) sa prevedie na hydrochloridovú soľ, teplota topenia = 118,5 až 119,5 °C (žiadny literárny údaj) .

Hmotnostné spektrum : m/e: 140(M+); 111(M-C₂H₅); 100(M-CN₂CN); 82 ; 70.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,83 (t, 6H); 1,64 (m, 4H); 2,89(t, 2H); 3,10 (m, 1H); 3,3 (t, 2H).

Príklad 22

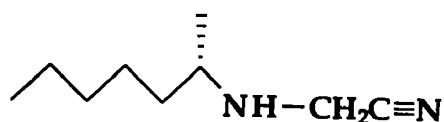
Voľná báza, teploty varu = 62 až 63 °C/2 mm (žadny literárny údaj) sa prevedie na hydrochloridovú soľ, teploty topenia = 199 až 200 °C (žadny literárny údaj).

Hmotnostné spektrum : m/e: 140 (M⁺, neprítomné); 125 (M-CH₃); 111 (M-C₂H₅).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) : 0,82 (t, 3H); 1,20 (s, 6H); 1,58 (q, 2H); 2,83 (t, 2H); 3,29(t, 2H).

Príklad 23

Hydrochlorid (R)-2-(2-heptylamino)cetonitrilu



K roztoku (R)-2-heptylamínu (1,90 g, 16,5 mmol) v éteri (25 ml) sa pridá bezvodý Na₂CO₃ (1,60 g, 14,9 mmol) a brómacetonitril (0,92 ml, 13,2 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 24 hodín a ďalších 14 hodín pri 80 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes filtruje a filtrát sa premyje HCl (3N, 3 x 10 ml). Vodná vrstva sa alkalizuje NaOH (6N) a extrahuje sa éterom (3 x 25 ml). Vzniknutý éterový roztok sa suší nad Na₂SO₄ a odparí sa do sucha. Zostatok sa rozdelí mriežkovou stĺpcovou chromatografiou (25 % EtOAc/hexán, éter) a získa sa bezfarebný olej (2,10 g, 82%). Hydrochloridová soľ sa pripraví pridaním etanolovej HCl do éterového roztoku voľnej bázy; teplota topenia = 152 až 153 °C.

Hmotnostné spektrum : m/e: (Cl) 155 (M+1); 128 (M-CN); (EI) 139 (M-CH₃) ; 83 (M-C₅H₁₁).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,75 (t, 3H); 1,20 (d, 3H); 1,15 – 1,35 (m, 6H); 1,47/1,62 (2m, vždy 1H); 3,35 (m, 1H); 4,18 (s, 2H).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 56,68; %H = 10,04; %N = 14,69.

Získané : %C = 56,81; %H = 10,20; %N = 14,46.

Príklad 24

Hydrochlorid (S)-2-(2-heptylamino)acetonitrilu

Vzorka sa pripraví v 96 % výťažku za použitia vyššie uvedeného postupu (príklad 23). Hydrochloridová soľ sa pripraví pridaním etanolovej HCl (15%) do éterového roztoku voľnej bázy a rekryštalizuje sa zo zmesi etanol/éter. Soľ sublimuje počas topenia; teplota topenia = 140 °C.

Hmotnostné spektrum : m/e: 154 (M+); 139 (M-CH₃).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,73 (t, 3H); 1,18 (d, m; 9H); 1,42, 1,59 / (2m, vždy 1H); 3,31 (m, 1H); 4,15 (s, 2H).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 56,68; %H = 10,04; %N = 14,69.

Získané : %C = 56,51; %H = 9,71; %N = 14,79.

Príklad 25

Hydrochlorid 2-(2-propylamino)acetonitrilu

Hydrochloridová soľ sa rekryštalizuje zo zmesi metanol/éter; teplota topenia = 166 až 167 °C (teplota topenia podľa literatúry 154 až 156 °C).

Hmotnostné spektrum : m/e: 98 (M+); 83 (M-CH₃); 56.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 1,19 (d, 6H); 3,45 (m, 1H); 4,17 (s, 2H).

Príklad 26

Hydrochlorid 2-(1-hexylamino)acetonitrilu

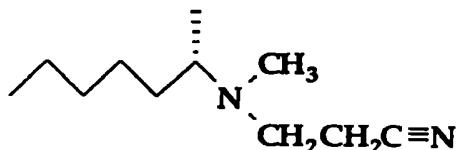
Voľná báza vzorky sa pripraví v 62% výťažku za použitia vyššie popísaného postupu (príklad 23). Hydrochloridová soľ sa pripraví pridaním etanolovej HCl (15%) do éterového roztoku voľnej bázy a rekryštalizuje sa zo zmesi etanol/éter; teplota topenia = 114 až 115 °C (teplota topenia udávaná v literatúre 84 až 84 °C).

Hmotnostné spektrum : m/e : (CL) 141 (M+1)+; 126(M-CN).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz) : 0,74(t, 3H); 1,21 (m, 6H); 1,58 (m, 2H); 3,08 (t, 2H); 4,17 (s, 2H).

Príklad 27

Hydrochlorid (R)-3-(2-heptylmethylamino)propionitrilu



(R)-3-(2-heptylamino)propionitril (príklad 17) (0,85 g, 5,0 mmol) sa rozpustí v 1N dihydrogénfosfitu (NaH_2PO_3) (25 ml) a pridá sa 37 % formaldyhyd (2,1 ml, 23 mmol). Potom sa pridá dostatočné množstvo dioxanu a získa sa číry roztok (10 ml). Roztok sa mieša pri 60 °C počas 15 minút, pričom sa počas tohoto času roztok zakalí. Do chladného roztoku sa pridá 20 % hydroxid sodný (20 ml) a chlorid sodný (9 g). Bázický roztok sa extrahuje éterom (3 x 15 ml). Spojené extrakty sa sušia nad síranom horečnatým a potom sa odparia a získa sa číra, bezfarebná kvapalina v kvantitatívnom výťažku. Hydrochloridová soľ sa pripraví pridaním metanolovej HCl do éterového roztoku voľnej bázy ; teplota topenia = 98 až 98,5 °C. Celkový výťažok 85 %.

Hmotnostné spektrum : m/e: 182(M⁺); 167 (M-CH₃); 142 (M-CH₂CN); 111 (M-C₅H₁₁).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz) : 0,77 (t, 3H); 1,20 (d, 3H); 1,15 – 1,35 (m, 6H); 1,50/1,62 (2m, vždy 1H); 2,73 (s, 3H); 2,95 (t, 2H); 3,40 (m, 3H; aCH&CH₂CN).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 60,39; %H = 10,60; %N = 12,80

Získané : %C = 59,55; %H = 10,29; %N = 13,67.

Príklad 28

Hydrochlorid 3-(2-propylmethylamino)propionitrilu

Hydrochloridová soľ sa získa v 90 % výťažku ; teplota topenia = 121 až 121,5 °C (žiadny údaj v literatúre) (pozri príklad 27).

Hmotnostné spektrum : m/e: (M+); 126 (M+); 111 (M-CH₃); 86(M-CH₂CN).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 1,23 (d, 6H); 2,73 (s, 3H); 2,97 (t, 2H); 3,52 (nr s, 2H); 3,60 (m, 1H).

Príklad 29

Hydrochlorid 3-(terc.amylmetylamino)propionitrilu

Hydrochloridová soľ sa získa v 87 % výťažku ; teplota topenia = 137 až 138 °C (žiadny údaj v literatúre) (pozri príklad 27).

Hmotnostné spektrum : m/e : 154 (M+); 139(M-CH₃); 72.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,87 (t, 3H); 1,25 (6H); 1,67 (q, 2H); 2,10 (s, 2H); 2,73 (s, 3H), 2,94 (široký t, 2H).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 56,68; %H = 14,04; %N = 14,69.

Získané : %C = 56,62; %H = 10,12 ; %N = 14,62.

Príklad 30

Hydrochlorid 3-(1-hexylmetylamino)propionitrilu

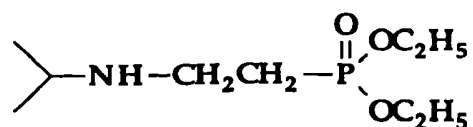
Hygrokopická hydrochloridová soľ sa získa v 75% výťažku ; teplota topenia = 77 až 78 °C (žiadny údaj v literatúre)(pozri príklad 27)

Hmotnostné spektrum : m/e : 168 (M+); 128 (M-CH₂CN); 97 (M-C₅H₁₁).

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz); 0,72 (t, 3H); 0,72 (t, 3H); 1,20 (d, 6H) ; 1,60 (m, 2H), 2,79 (s, 3H); 2,95 (t, 2H); 3,09 (t, 2H); 3,42 (t, 2H).

Príklad 31

Hydrochlorid dietyl 2-(2-propylamino)etanfosfonátu



Do ľadom chladeného 2-propylamínu (0,53 ml, 6,2 mmol) sa pridá po kvapkách a pod dusíkom dietylvinylfosfonát (4,0 ml, 3,1 mmol). Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri 0 °C, potom pri teplote miestnosti 10 hodín pri 100 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes koncentruje a získa sa bezfarebný olej (0,89 g). Do roztoku surového produktu (0,89 g) v éteri (40 ml) sa pridá etanolová HCl (15%) a zmes sa potom mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Vzniknutá kryštalizovaná hydrochloridová soľ sa filtruje, premyje sa éterom a získa sa biela pevná látka (0,76 g, celkom 95 %); teplota topenia = 96 až 97 °C (žiadny údaj v literatúre).

Hmotnostné spektrum : m/e : 208 (M-CH₃)⁺; 180 (M-C₃H₇)⁺.

Príklad 32

Hydrochlorid 2-(2-propylamino)etanfosfónovej kyseliny

Hydrochloridová soľ produktu (vychádza sa z diesteru, príklad 31) sa pripraví v 32 % celkovom výtlačku za použitia postupu popísanom v príklade 37; teplota topenia = 164 až 166 °C (žiadny údaj v literatúre).

Hmotnostné spektrum : m/e : (Cl). 168 (M+1)⁺.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 1,16 (d, 6H); 1,84 (m, 2H); 3,08 (q, 2H); 3,27 (m, 1H).

Príklad 33

Hydrochlorid dietyl 2-(1-hexylamino)etanfosfonátu

Surový produkt sa pripraví v 100 % výtlačku za použitia vyššie popísaného postupu. Hydrochloridová soľ produktu sa pripraví pridaním etanolovej HCl (15 %) do éterového roztoku produktu; soľ je viskózný olej.

Hmotnostné spektrum : m/e : 265 (M)⁺, 194 (M-C₅H₁₁)⁺.

Príklad 34

Hydrochlorid 2-(1-hexylamino)fosfónovej kyseliny

Hydrochloridová soľ sa pripraví hydrolyzou dietylésteru za použitia metódy popísanej v príklade 37; teplota topenia = 145 až 150 °C (žiadny údaj v literatúre).

Hmotnostné spektrum : príliš neprchavý

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,70 (t, 3H); 1,15 (m, 6H); 1,50 (m, 6H); 1,50 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,88 (t, 2H); 3,08 (q, 2H).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 39,11; %H = 8,62; %N = 5,70.

Získané : %C = 39,34; %H = 8,53; %N = 5,89.

Príklad 35

Hydrochlorid (R)-dietyl 2-(2-heptylamino)etansulfonátu

Voľná báza sa pripraví v 93 % výťažku za použitia vyššie uvedeného postupu. Hydrochloridová soľ sa pripraví pridaním etanolovej HCl (15%) v éterovom roztoku produktu ; soľ je viskózný olej.

Hmotnostné spektrum : M/e : (Cl). 280 (M+1)+;

Príklad 36

Hydrochlorid (S) dietyl 2-(2-heptylamino)etanfosfonátu

Voľná báza sa pripraví v 91% výťažku za použitia vyššie uvedeného postupu. Hydrochloridová soľ sa pripraví pridaním etanolovej HCl (15%) k éterovému roztoku produktu; soľ je viskózný olej.

Hmotnostné spektrum : m/e: (Cl) . 280 (M+1)+; 208(M-C₅H₁₁).

Príklad 37

Hydrochlorid (R)-2-(2-heptylamino)etanfosfónovej kyseliny

Roztok hydrochloridu (R)-dietyl 2-(2-heptylamino)etanfosfonátu (0,19 g, 0,68 mmol) v koncentrovanej HCl (7 ml) sa zahrieva na 90 °C počas 48 hodín. Reakčná zmes sa odparí do sucha a zostatok sa tituruje s acetónom. Biela pevná látka sa

filtruje a po sušení na vzduchu sa získa celkový 86 % výtťažok; teplota topenia = 106 až 112 °C (žiadny údaj v literatúre).

Hmotnostné spektrum : príliš neprchavý

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,73 (t, 3H); 1,25 – 1,10 (m, 12H); 1,43 (m, 1H); 1,58 (m, 1H); 1,89 – 1,78 (m, 2H); 3,22-3,05 (m, 3H).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 41,26; %H = 8,93; %N = 5,39

Získané : %C = 41,38; %H = 9,10; %N = 5,23

Príklad 38

Hydrochlorid (S)-2-(2-heptylamino)etanfosfónovej kyseliny

Hydrochloridová soľ sa pripraví v celkovom 71% výtťažku za použitia vyššie uvedeného postupu; teplota topenia = 106 až 113 °C (žiadny údaj v literatúre).

Hmotnostné spektrum : príliš neprchavý

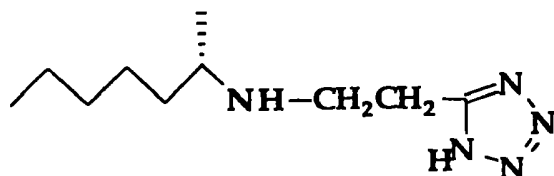
¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,73 (t, 3H); 1,25 – 1,10 (m, 12H); 1,44 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,89 – 1,78(m, 2H); 3,22 – 3,05 (m, 3H).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 41,62; %H = 8,93; %N = 5,39

Získané : %C = 41,43; %H = 9,09; %N = 5,53.

Príklad 39

Hydrochlorid (R)-2-(2-heptylamino)etan-5-tetrazolu



Zlúčenina ako hydrochloridová soľ sa pripraví v 28 % celkového výtťažku za použitia postupu popísaného ďalej v príklade 40; soľ je viskózny olej.

Hmotnostné spektrum : m/e: (Cl). 140(M-C₅H₁₁)⁺; 128(M-C₂H₃N₄)⁺.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) : 0,71 (t, 2H); 1,18 (m, 9H); 1,44, 1,60 (2m, vždy 1H); 3,30 (t+m; 3H); 3,45 (m, 2H).

Príklad 40

Hydrochlorid (S)-2-(2-heptylamino)etan-5-tetrazolu

Do ľadom chladenej suspenzie NaN₃ (1,60 g, 40 mmol) v suchom THF (20 ml) sa pridá po častiach pod dusíkom AlCl₃ (1,36 g, 10 mmol) a zmes sa mieša 30 minút. Do vzniknutej zmesi sa pridá roztok (S)-3-(2-heptylamino)propionitrilu (1,68 g, 10 mmol) v THF (10 ml) a mieša sa 2 hodiny pri teplote 0 °C a potom sa mierne zahrieva pri spätnom toku 24 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes schladí opatrným pridaním HCl (3N, 15 ml), vody (5 ml) a obidve vrstvy sa oddelia. Nižšia vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (3 x 15 ml). Vyššia (organická) vrstva a organické extrakty sa spoja a sušia sa nad Na₂SO₄ a vysušením do sucha sa získa surový produkt (olej, 1,36 g). Olej sa zriedi éterom (30 ml) a etanolom (5 ml), mieša sa 2 hodiny a filtráciou sa získa hydrochloridová soľ (0,21 g, celkom 9 % výťažok); teplota topenia = 112 až 113 °C (žiadny literárny údaj).

Hmotnostné spektrum : m/e : (CL). 104(M-C₅H₁₁)⁺; 128 (M-C₂H₃N₄)⁺.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): 0,72 (t, 3H); 1,20 (d, 3H); 1,15 – 1,35 (m, 6H); 1,45/1,62 (2m, vždy 1H); 3,30 (t+ m; 3H); 3,43(m, 2H).

Elementárna analýza : Vypočítané : %C = 48,47; %H = 8,95; %N = 28,27.

Získané : %C = 48,24; %H = 8,85; %N = 28,40.

Plné citácie pre dokumenty referencie uvádzané v popise :

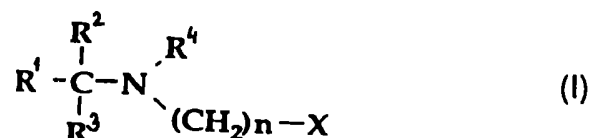
1. Ansari, K.S., a kol., Rescue of axotomized immature rat facial motoneurons by R(-)-deprenyl : stereospecificity and independence from monoamine oxidase inhibition. *Journal of Neuroscience*, 1993. Str. 4042-4053.
2. Davis, B.A., a kol. Neurorescue by the optically active enantiomers of some aliphatic N-methylpropargylamines. Abstract, American Society for Neurochemistry. 1995. Santa Monica, CA.
3. Oh, C., a kol., (-)-Deprenyl alters the survival of adult murine facial motoneurons after axotomy: Increases in vulnerable C57BL strain but decreases in motor neuron degeneration mutants, *J. Neurosci. Res.*, 1994. 38: str. 64-74.
4. Paterson, I.A., B.A. Davis a A.A. Boulton, Aliphatic propargylamines prevent hippocampal neuronal death induced by hypoxia-ischemia. *J. Neurochem.*, 1997. 69(Supp.): str. S317.
5. Paterson, I.A. a kol., (-)-Deprenyl reduces delayed neuronal death of hippocampal pyramidal cells. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1997. 21: str. 181 – 186.
6. Paterson, I.A., a kol., R-Deprenyl and R-2-heptyl-N-methylpropargylamine prevent apoptosis in cerebellar granule neurons induced by cytosine arabinoside but not low extracellular potassium. *J. Neurochem.*, 1998. 98: str. 515-523.
7. Paterson, I.A., a kol., The anti-apoptotic effects of 2HMP is due to a desmethyl metabolite. *Society for Neuroscience Abstracts*, 1997. 23 (časť 2): str. 2254 (#880.6).
8. Paterson, I.A. a kol., Aliphatic propargylamines as cellular rescue agents. United States Patent, podaný 14.7.1997.

9. Tatton, W.G. a C.E.Greenwood, Rescue of dying neurons: a new action for deprenyl in MPTP Parkinsonism. *J. Neurosci. Res.*, 1991. 30: str. 666-672.
10. Tatton, W.G., a kol., (-)-Deprenyl reduces PC12 cell apoptosis by inducing new protein synthesis. *J. Neurochem.*, 1994. 63: str. 1572-1575.
11. Salo, P.T. a W.G. Tatton, Deprenyl reduces the death of motoneurons caused by axotomy. *J. Neurosci. Res.*, 1992. 31: str. 394-400.
12. Wu, R.M., D.L. Murphy a C.C.Chieh, Neuronal protective and rescue effects of deprenyl against MPP+dopaminergic toxicity. *J. Neural Transm. [Gen Sect]*, 955. 100; str. 53-61.
13. Yoles, E. a Schwartz, N-Propargyl-1 (R)-aminoindan (TVP-1012), a putative neuroprotective agent, enhance in vitro neuronal survival after glutamate toxicity. Abstract, American Society for Neuroscience. 1995. San Diego, CA.
14. Zhang X. a kol., Immunohistochemical evidence of neuroprotection by R-(-) deprenyl and N-(2-hexyl)-N-methylpropargylamine on DSP-4-induced degeneration of rat brain noradrenergic axons and terminals. *Journal of Neuroscience Research*, 1996. 43: str. 482-489.
15. Yu, P.H., Davis, B.A., Boulton, A.A., Aliphatic propargylamines as specific MAO-B inhibitors as neuroprotective agents. United States Patent č. 5 508 311 (1192).
16. Durden, D.A., a kol. Aliphatic propargylamines as cellur rescue agents. United States Patent č 5 840 979 (1997).
17. Grace, J.M., M.T. Kinter a T.L.Macdonald, Atypical metabolism of deprenyl and its enantiomer, (S)-(+)-N-, alpha-dimethyl-N-propynylphenylethylamine, by cytochrome P450 2D6. *Chem. Res. Toxicol.*, 1994.7: str. 286-290.
18. Komives, E.A. a P.R. Ortiz de Montellano, Mechanism of oxidation π bonds by cytochrome P-450. *J.Biol. Chem.*, 1987. 262: str. 9793 – 9802.

19. Roberts, E.S., a kol., Mechanism-based inactivation of cytochrome 450 2B1 by 9-ethynylphenanthrene. Arch. Biochem. Biophys., 1995. 323: str. 295-302.
20. Valoti, M. a kol., Interactions between substituted tryptamine analogues, MAO inhibitors and cytochrome P. 450. J. Neural Transm. [Suppl], 1994. 41: str. 291-293.
21. Tarbell, D.S., a kol., The synthesis of some 7-chloro-4-(3-alkylaminopropylamino)quinolines. J. Am. Chem. Soc., 1946. 68: str. 1217-1219.
22. Mazur, R.H., Absolute configuration of 1-methylalkylamines. J. Organic Chemistry, 1970. 35 : str. 2050-2051.
23. Durde, D.A., B.A. Davis, a A.A. Boulton, Enantioselective gas chromatographic assay of 2-alkylamines using N-(trifluoroacetyl)propyl derivatives and a chiral capillary column. Journal of Chromatography B, 1997. 689: str. 165-173.
24. Robinson, J.B. aj. Thomas, The preparation of N-t-butyl-4-piperidone. J. Chem. Soc., 1965: str. 2270-2271.
25. Arnold, C. a D.N. Tatcher, Preparation and reactions of 5-vinyltetrazole. J. Org. Chem., 1969. 34: str. 1141-1142.
26. Loibner, H., A. Pruckner, A. Stutz, Reductive methylation of amines. Tetrahedron Lett., 25. Str. 2535-2536.
27. Dessi, F., a kol., Cytosine arabinoside induces apoptosis in cerebellar neurons in culture. J. Neurochem., 1995. 64: str. 1980-1987.
28. Enokido, Y., a kol., P53 involves cytosine arabinoside induced apoptosis in cultured cerebellar granule neuros. Neurosci. Lett., 1996. 203: str. 1-4.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Alifatická amínová zlúčenina všeobecného vzorca I



kde

R^1 je $(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16 alebo alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyltio alebo alkylsulfínylová skupina majúca 2 až 17 atómov uhlíka, kde R^1 môže byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxy, aldehyd, oxo, nižší acyloxy, halogén, tio, sulfoxid a sulfón,

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$ alebo CH_2CH_3 ,

$\text{R}^3 = \text{H}$ alebo CH_3 ,

$\text{R}^4 = \text{H}$ alebo CH_3 ,

$\text{R}^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,

n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,

a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy (COOR^5), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO_3H_2), fosfonátový ester ($\text{PO}_3[\text{R}^5]_2$) alebo 5-tetrazol jako v podstate čistý enantiomér v R alebo S konfigurácii alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Alifatická amínová zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^1 je $(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16

$\text{R}^2 = \text{CH}_3$,

$\text{R}^3 = \text{H}$,

$\text{R}^4 = \text{H}$ alebo CH_3 ,

$\text{R}^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,

n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,

a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy (COOR⁵), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO₃H₂), fosfonátový ester (PO₃[R⁵]₂) alebo 5-tetrazol alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

3. Alifatická amínová zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde
 R^1 je (CH₂)_mCH₃ kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16
 $R^2 = \text{CH}_3$,
 $R^3 = \text{H}$,
 $R^4 = \text{H}$ alebo CH₃,
 $R^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,
n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,
a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy (COOR⁵), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO₃H₂), fosfonátový ester (PO₃[R⁵]₂) alebo 5-tetrazol, ako v podstate čistý enantiomér v R-konfigurácii alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

4. Alifatická amínová zlúčenina všeobecného vzorca podľa nároku 1, kde
 R^1 je (CH₂)_mCH₃ kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16
 $R^2 = \text{CH}_3$,
 $R^3 = \text{H}$,
 $R^4 = \text{H}$ alebo CH₃,
 $R^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,
n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,
a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy (COOR⁵), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO₃H₂), fosfonátový ester (PO₃[R⁵]₂) alebo 5-tetrazol, ako v podstate čistý enantiomér v S-konfigurácii alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

5. Alifatická amínová zlúčenina podľa nároku 3, kde uvedená zlúčenina všeobecného vzorca I je vybraná zo skupiny zahrňujúcej :
(R)-3-(2-Heptylamino)propiónovú kyselinu;
(R)-3-(2-Heptylmetylamino)propiónovú kyselinu;
Metyl(R)-3-(2-heptylamino)propionát;
Metyl (R)-3-(2-heptylmetylamino)propionát;
(R)-2-(2-Pentylamino)acetonitril;

(R)-2-(2-Pentylmethylamino)acetonitril;
 (R)-3-(2-Heptylamino)propionitril;
 (R)-3-(2-Heptylmethylamino)propionitril;
 (R)-2-(2-Pentylamino)etanfosfónovú kyselinu;
 (R)-2-(2-Pentylmethylamino)etanfosfónovú kyselinu; a
 (R)-2-(2-Heptylamino)etan-5-tetrazol.

6. Alifatická amínová zlúčenina podľa nároku 4, kde uvedená zlúčenina všeobecného vzorca I je vybraná zo skupina zahrňujúcej :

(S)-2-(2-Heptylamino)octovú kyselinu;
 (S)-2-(2-Heptylmethylamino)octovú kyselinu;
 Metyl(S)-2-(2-heptylamino)acetát;
 Metyl (S)-2-(2-heptylmethylamino)acetát;
 (S)-2-(2-Heptylamino)acetonitril;
 (S)-2-(2-Heptylmethylamino)acetonitril;
 (S)-2-(2-Heptylamino)etanfosfónovú kyselinu; a
 (S)-2(2-Heptylmethylamino)etanfosfónovú kyselinu.

7. Alifatická amínová zlúčenina podľa nároku 5, kde uvedená zlúčenina všeobecného vzorca I je vybraná zo skupina zahrňujúcej :

2-(1-Hexylmethylamino)octovú kyselinu;
 3-(2-Propylmethylamino)propiónovú kyselinu;
 Metyl 2-(2-propylmethylamino)acetát;
 Metyl 2-(1-hexylmethylamino)acetát;
 Metyl 3-(1-hexylmethylamino)propinát;
 2-(1-Hexylamino)acetonitril;
 2-(1-Hexylmethylamino)acetonitril;
 3-(3-Pentylamino)propionitril;
 3-(3-Pentylmethylamino)propionitril;
 2-(2-Propylamino)etanfosfónovú kyselinu; a
 2-(2-Propylmethylamino)etanfosfónovú kyselinu.

8. Alifatická amínová zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 vo forme hydrochloridovej soli.

$R^4 = H$ alebo CH_3 ,

$R^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,

n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,

a X je karboxyl ($COOH$), karbalkoxy ($COOR^5$), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO_3H_2), fosfonátový ester ($PO_3[R^5]_2$) alebo 5-tetrazol alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ v zmesi s vhodným riedidlom alebo nosičom.

13. Prostriedok podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, že uvedená zlúčenina je vybraná zo skupiny zahrňujúcej
- (R)-3-(2-Heptylamino)propiónovú kyselinu;
 - (R)-3-(2-Heptylmetylamino)propiónovú kyselinu;
 - Metyl (R)-3-(2-heptylamino)propionát;
 - Metyl (R)-3-(2-heptylmetylamino)propionát;
 - (R)-2-(2-Pentylamino)acetonitril;
 - (R)-2-(2-Pentylmetylamino)acetonitril;
 - (R)-3-(2-Heptylamino)propionitril;
 - (R)-3-(2-Heptylmetylamino)propionitril;
 - (R)-2-(2-Pentylamino)etanfosfónovú kyselinu;
 - (R)-2-(2-Pentylmetylamino)etanfosfónovú kyselinu; a
 - (R)-2-(2-Heptylamino)etan-5-tetrazol.
14. Prostriedok podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, že alifatická amínová zlúčenina všeobecného vzorca I je vybraná zo skupiny zahrňujúcej
- (S)-2-(2-Heptylamino)octovú kyselinu ;
 - (S)-2-(2-Heptylmetylamino)octovú kyselinu;
 - Metyl (S)-2-(2-heptylamino)acetát;
 - Metyl(S)-2-(2-heptylmetylamino)acetát;
 - (S)-2-(2-Heptylamino)acetonitril;
 - (S)-2-(2-Heptylmetylamino)acetonitril;
 - (S)-2-(2-Heptylamino)etanfosfónovú kyselinu; a
 - (S)-2-(2-Heptylmetylamino)etanfosfónovú kyselinu.

$R^2 = \text{H, CH}_3 \text{ alebo CH}_2\text{CH}_3,$

$R^3 = \text{H alebo CH}_3,$

$R^4 = \text{H alebo CH}_3,$

$R^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,

n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,

a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy (COOR⁵), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO₃H₂), fosfonátový ester (PO₃[R⁵]₂) alebo 5-tetrazol alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

18. Použitie nároku 17, kde

R^1 je (CH₂)_mCH₃ kde m je 0 alebo celé číslo od 1 do 16

$R^2 = \text{CH}_3,$

$R^3 = \text{H,}$

$R^4 = \text{H alebo CH}_3,$

$R^5 =$ nižší alkyl majúci 1 až 5 atómov uhlíka,

n je celé číslo v rozsahu 1 až 3,

a X je karboxyl (COOH), karbalkoxy (COOR⁵), kyano (CN), kyselina fosfónová (PO₃H₂), fosfonátový ester (PO₃[R⁵]₂) alebo 5-tetrazol alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

19. Použitie podľa nárokov 17 alebo 18, kde alifatická amínová zlúčenina všeobecného vzorca I je v podstate čistý enantiomér v R konfigurácii.

20. Použitie podľa nárokov 17 alebo 18, kde alifatická amínová zlúčenina všeobecného vzorca I je v podstate čistý enantiomér v S konfigurácii.

21. Použitie podľa nároku 17, kde uvedená alifatická amínová zlúčenina všeobecného vzorca I je vybraná zo skupiny zahrňujúcej :

2-(2-Propylamino)octovú kyselinu;

2-(1-Hexylamino)octovú kyselinu;

(S)-2-(2-Heptylamino)octovú kyselinu;

3-(2-Propylamino)propiónovú kyselinu;

3-(1-Hexylamino)propiónovú kyselinu;

(R)-3-(2-Heptylamino)propiónovú kyselinu;

2-(2-Propylmethylamino)octovú kyselinu;
 2-(1-Hexylmethylamino)octovú kyselinu;
 (S)-2-(2-Heptylmethylamino)octovú kyselinu;
 3-(2-Propylmethylamino)propiónovú kyselinu;
 3-(1-Hexylmethylamino)propiónovú kyselinu;
 (R)-3-(2-Heptylmethylamino)propiónovú kyselinu;
 2-(2-Propylamino)acetonitril;
 (R)-2-(2-Pentylamino)acetonitril;
 2-(1-Hexylamino)acetonitril;
 (S)-2-(2-Heptylamino)acetonitril;
 (R)-3-(2-Heptylamino)propionitril;
 2-(2-Propylmethylamino)acetonitril;
 (R)-2-(2-Pentylmethylamino)acetonitril;
 2-(1-Hexylmethylamino)acetonitril;
 (S)-2-(2-Heptylmethylamino)acetonitril;
 (R)-3-(2-Heptylmethylamino)propionitril;
 2-(2-Propylamino)etanfosfónovú kyselinu;
 (R)-2-(2-Pentylamino)etanfosfónovú kyselinu;
 (S)-2-(2-Heptylamino)etanfosfónovú kyselinu;
 2-(2-Propylmethylamino)etanfosfónovú kyselinu;
 (S)-2-(2-Heptylmethylamino)etanfosfónovú kyselinu; a
 (R)-2-(2-Heptylamino)etan-5-tetrazol.

22. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 21, kde choroba je vybraná zo skupiny zahrňujúcej mŕtvicu, poranenie hlavy, Bellovu plaziu, poranenie chrbtice, Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu, Pickovu chorobu, amyotropnú laterálnu sklerózu, Huntingtonovu chorobu, násobnú sklerózu, srdcovú myopatiu, nefropatiu, retinopatiu, diabetické komplikácie, glaukóm a idiopatickú neuropatiu.
23. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 17 až 22 na liečbu ľudí.
24. Komerný balíček na liečbu alebo prevenciu choroby, pri ktorej dochádza k zániku buniek apoptózou, **vyznačujúci sa tým**, že balíček zahrňuje

farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 16, spoločne s návodom na použitie pri liečbe alebo prevencii chorôb, pri ktorých dochádza k zániku buniek apoptózou.