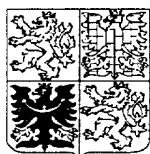


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 407

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1992 - 144**

(22) Přihlášeno: **17.01.1992**

(30) Právo přednosti:

22.01.1991 US 1991/644157

17.12.1991 US 1991/806861

(40) Zveřejněno: **19.01.1994**

(Věstník č. 1/1994)

(47) Uděleno: **03.02.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12.04.2000**

(Věstník č. 4/2000)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 229/16

C 07 D 271/06

C 07 F 9/6509

C 07 F 9/38

A 61 K 31/197

A 61 K 31/662

A 61 K 31/675

A 61 P 25/00

(73) Majitel patentu:

AMERICAN HOME PRODUCTS
CORPORATION, New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Kinney William Alvin, Churchville, PA, US;
Garrison Deanna Colette, Durham, NC, US;

(74) Zástupce:

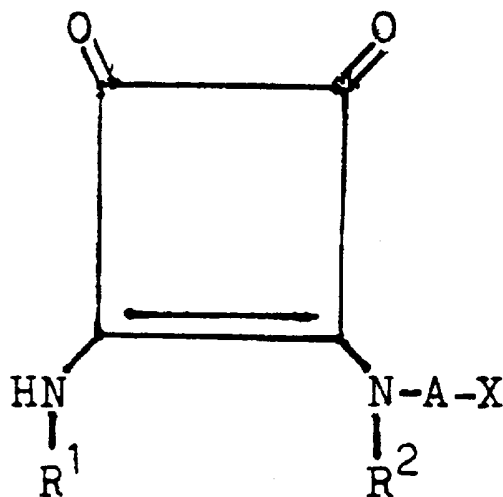
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název vynálezu:

**N-Substituované 3,4-diamino-3-cyklobuten-
1,2-dionové deriváty a farmaceutický
prostředek**

(57) Anotace:

Deriváty obecného vzorce I, v němž R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě vodík, methyl, allyl, methallyl nebo benzyl nebo R^1 a R^2 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, kde R^6 , R^8 a R^{10} jsou, nezávisle na sobě vodík, alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech nebo hydroxyl a R^7 , R^9 a R^{11} jsou, nezávisle na sobě vodík, nebo alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech nebo R^7 a R^9 znamenají alkylen o 1 až 6 uhlíkových atomech a R^{10} znamená alkylen o 1 až 6 uhlíkových atomech, a X znamená karboxyskupinu, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, kde R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě vodík nebo methyl, 3,5-dioxo-1,2-oxadiazolidin-2-yl nebo 5-tetrazolyl. Tyto látky antagonizují NMDA a je proto možno je použít ve formě farmaceutického prostředku, jako protikřečové látky a látky, chránící nervový systém v situacích, při nichž dochází k uvolnění příliš velkého množství excitačních aminokyselin.



CZ 286407 B6

N-Substituované 3,4-diamino-3-cyklobuten-1,2-dionové deriváty a farmaceutický prostředek

5 Oblast techniky

Vynález se týká N-substituovaných 3,4-diamino-3-cyklobuten-1,2-dionových derivátů a farmaceutického prostředku s obsahem těchto látek.

10

Dosavadní stav techniky

Excitační aminokyseliny jako je kyselina glutamová jsou důležitými neurotransmitery /Johnson, R. L.; Koerner, J. F. J. Med. Chem. 1988, 31, 2057/ a v případě mozkové ischemie se v přebytku podílí na jevech vedoucích k neuronálnímu poškození /Choi, D. W., Trends Neurosci, 1988, 11, 465/. Jedna důležitá podskupina receptorů pro excitační aminokyseliny je NMDA-receptor, který byl rozpoznán pomocí selektivního agonisty N-methyl-D-D-aspartové kyseliny /NMDA/. Jestliže došlo k zablokování endogenního agonisty pomocí selektivního antagonisty NMDA-receptorů 4-/3-fosfonopropyl-/2-piperazinkarboxylové kyseliny /CPP/, bylo možné předejít ischemickému poškození mozku u gerbil /Boast, C. A. a spol., Brain Research, 1988, 442, 345 /Křeče navozené NMDA bylo možné odvrátit pomocí CPP podaného myším /Lehmann, J. a spol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 240, 737/. A konečně, kompetitivní antagonist NMDA jako je CPP může zabránit parkinsonským příznakům navozeným pomocí MPTP /1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin/ u krys /Turski, L. a spol., Nature 1991, 349, 414/. Z těchto důvodů jsou antagonisté NMDA receptorů vhodné pro léčbu epilepsie, apoplexie /Engelsen, B., Acta. Neurol. Scand. 1986, 74, 337/ a pro léčbu neurodegenerativních nemocí jako je Alzheimerova nemoc /Maragos, W. F. a spol., Trends Neurosci. 1987, 10, 65/ a pro léčbu Parkinsonovy nemoci.

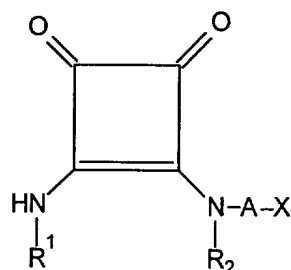
Chemická entita známá jako antagonist NMDA receptorů obsahuje α -amino-karboxylovou kyselinu a funkční skupiny fosfonové kyseliny oddělené různými prostorovými jednotkami. Takovým jednoduchým příkladem je 2-amino-5-fosfonovalerová kyselina /AP5/ /Watkins, J. C.; Evans, R. H., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1981, 21, 165/, která obsahuje nasycený karbonový řetězec. Složitější příklady, jež obsahují elementy zvyšující strukturální rigiditu a tím také potenci, zahrnují CPP /viz výše/, cis-4-/fosfonomethyl-/2-piperidinkarboxylovou kyselinu /CGS-19755/ /Lehman, J. a spol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 246, 65/ a /E-/2-amino-4-methyl-5-fosfono-3-petenová kyselina /CGP-37849/ /Schmutz, M. a spol. Abs. Soc. Neurosci. 1988, 14, 864/. Ačkoli byla velká snaha najít skupiny bioizosterické s fosfonovou skupinou /Chenard, B. L. a spol., J. Med. Chem. 1990, 33, 1077/, nebyl nalezen v literatuře žádný antagonist NMDA receptorů, který by vykazoval schopnost bioizosterické náhrady α -amino-karboxylové aktivity.

Podstata vynálezu

45

Podstatu vynálezu tvoří skupina N-substituovaných 3,4-diamino-3-cyklobuten-1,2-dionových derivátů. Jde o antagonisty NMDA, rozpoznávané příslušnými receptory, které mohou rovněž zabránit in vivo uhynutí, které by jinak bylo NMDA vyvoláno. Je možno je použít jako protikřečové látky a látky, chránící nervový systém v situacích, při nichž dochází k uvolnění příliš velkého množství excitačních aminokyselin. Tyto látky je možno vyjádřit obecným vzorcem I

50



/ I /

v nichž

5 R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě vodík, methyl, allyl, methallyl nebo benzyl nebo

R¹ a R² společně tvoří skupinu -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- nebo -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C-(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, kde

10 R⁶, R⁸, a R¹⁰ jsou, nezávisle na sobě vodík, alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech nebo hydroxyl a

R⁷, R⁹ a R¹¹ jsou, nezávisle na sobě vodík, nebo alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech

A znamená alkylen o 1 až 6 uhlíkových atomech nebo trans-butenylen

15

X znamená karboxyskupinu, P(O)(OR⁴)(OR⁵), kde

R⁴ a R⁵ jsou nezávisle na sobě vodík nebo methyl, 3,5-dioxo-1,2-oxadiazolidin-2-yl nebo 5-tetrazoyl;

20

nebo jejich farmakologicky přijatelná soli.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek, který jako svou účinnou složku obsahuje deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

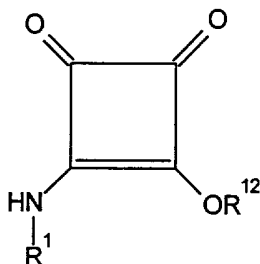
25

Farmakologicky přijatelné soli látek uvedených ve vynálezu zahrnují alkalické kovy /sodík, draslík a lithium/, kovy alkalických zemin /vápník nebo hořčík/ a amoniové soli.

Tento vynález obsahuje postupy pro přípravu látek podle vzorce /I/.

30

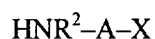
Vynález poskytuje postup pro přípravu látky s chemickým složením I, který spočívá tom, že se a) sloučenina o chemickém složení /II/:



/ II /

35

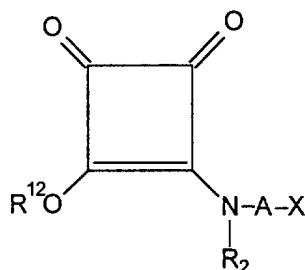
kde R¹ je již výše definováno a OR¹² představuje nějaké alkoxy nebo aralkoxy odstupující skupiny jako jsou ty, které obsahují 1 až 6 a 7 až 12 uhlíkových atomů. Jsou to např. methoxy, ethoxy, benzyloxy s látkou o chemickém vzorci /III/:



/ III /

5 kde R^2 , A a X byly již definovány shora, nebo jejich soli či chráněné formy. Je-li to potřeba lze odstranit chránicí skupinu a vznikne tak sloučenina o vzorci /I/, kde R^2 je podle shora uvedeného popisu a v případě potřeby je izolováno jako farmakologicky přijatelná sůl;

b/ do reakce uvede sloučenina o vzorci /IV/:



/ IV /

10

kde X, R^2 a R^{12} jsou popsány shora nebo soli či chráněné jejich formy se sloučeninou o vzorci:



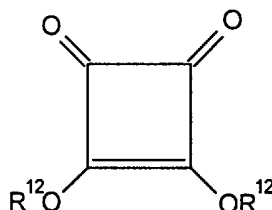
/ V /

15

kde R^1 je definováno výše a odstranění jakékoli chránicí skupiny a vznikne tak sloučenina o vzorci /I/ nebo její sůl; nebo

c/ že se uvede do reakce sloučenina o vzorci /VI/:

20



/ VI /

kde R^{12} je definováno výše a každé je buď stejné, nebo různé vzhledem k sloučenině o vzorci:

25

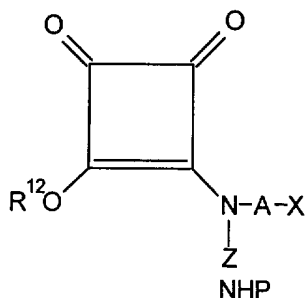


/ VII /

kde X je definováno výše, nebo se jedná o jeho sůl, Z a A jsou rovněž definovány výše a v případě potřeby lze odejmout jakoukoli chránicí skupinu a vznikne sloučenina odpovídající vzorci /I/, kde R^1 a R^2 jsou spojeny jako Z, A a X jsou definovány shora; nebo

30

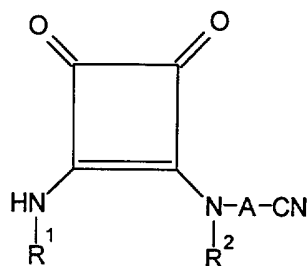
d/ se sejme chránicí skupina, v případě potřeby selektivně a cyklizací sloučeniny vznikne vzorec /VIII/



/ VIII /

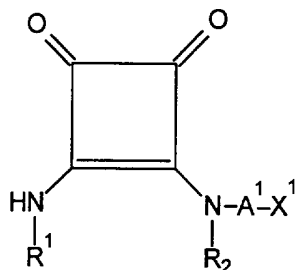
- kde X, Z, R¹² a A jsou definovány výše nebo X by mohlo být -CN nebo sůl či chráněná forma její a P je aminová chránič skupina, kterou lze selektivně odstranit v případě, že X je chráněno a vznikne sloučenina odpovídající vzorci /I/, kde R¹ a R² jsou Z, jestliže je to potřeba lze také odstranit jakoukoli chránič skupinu na X; nebo

e/ se uvede do reakce sloučenina s vzorcem /IX/



/ IX /

- kde R¹, R² a A jsou definovány výše spolu s azidem, jako je azid alkalických kovů, např. NaN₃, nebo tributyltin azid a vznikne tak sloučenina odpovídající vzorci /I/ ke X je 5-tetrazolyl; nebo
- f/ přeměnou sloučeniny s vzorcem /I/, kde R³, R⁴ a R⁵ jsou alkylové skupiny vznikne sloučenina s vzorcem /I/, kde R³, R⁴ a R⁵ jsou hydrogen nebo jeho soli; nebo
- g/ okyselením soli sloučeniny s vzorcem /I/ vznikne volná kyselina nebo přidáním báze ke kyselině s vzorcem /I/ vznikne její sůl; nebo
- h/ termolýzou sloučeniny vznikne látka s vzorcem /X/



/ X /

- kde R¹ je definováno shora, X¹ je CO₂R³ nebo -PO/OR⁴//OR⁵/, kde R³, R⁴ a R⁵ jsou všechno alkyly, 3,5-dioxo-1,2,4-oxazolidin-2-yl nebo chráněný 5-tetrazolyl a A¹ představuje alkylen o 2 až 6 uhlíkových atomech substituovaných a-S/O/_m-aryl radikálem, kde m představuje 1 nebo 2, v případě potřeby odstranění jakékoli chránič skupiny vede ke vzniku sloučeniny se vzorcem /I/, kde A je alkenylen o 2 až 6 uhlíkových atomech. Příklady arylu jsou univalentní, aromatické uhlovodíky s výhodou mající 7 až 12 uhlíkových atomů, např. fenyl, tolyl a podobně.

Těm, kteří mají zkušenosti v oboru je zřejmé, že u shora uvedených reakcí, kde bylo cílem připravit X jako karboxy nebo fosfonovou kyselinu, bylo nutné nebo vhodné chránit tuto skupinu v průběhu reakce nebo při použití C_1-C_6 derivátu jejího alkyl esteru, např. t-butyl ester, s následným odstraněním. Mezi chránicí karboxy skupiny patří benzyl estery o 7 a více uhlíkových atomech.

Podobně, když X je 5-tetrazolyl, může být tato skupina chráněna standardními prostředky, např. použitím tritylové chránicí skupiny, kterou lze odstranit okyselením nebo hydrogenací. Kromě toho, když R^6 , R^8 nebo R^{10} jsou hydroxyl, mělo by být provedeno odpovídající chránění acylem, benzoylem, t-butylem, tritylem a zvláště benzylovou skupinou.

Vzhledem k postupu a/ kde se náhrada alkoxy nebo aralkoxy substituentu v látce se vzorcem /II/ obvykle provádí za přítomnosti zásad jako je hydroxid alkalických kovů /např. NaOH/ se zahřátím nebo bez něho v přítomnosti inertního rozpouštědla jako je ethanol. Když X je kyselá část ve sloučenině s vzorcem /III/ v zásaditých podmínkách bude produkt sůl, kterou lze izolovat jako takovou nebo převedenou na volnou kyselinu pomocí okyselení. Když X je karboxylová kyselina může být chráněna, např. v podobě esteru nebo jako sůl s kationtem.

Vzhledem k postupu b/ může být provedena náhrada OR^{12} skupiny za použití amonia nebo aminu se vzorcem H_2NR^2 v přítomnosti inertního rozpouštědla jako je ethanol se zahřátím nebo bez a skupina X může být v případě potřeby chráněna.

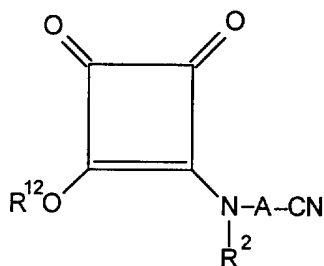
Vzhledem k postupu c/ bicyklické látky se vzorcem I mohou být připraveny dvěma vytěšňovacími reakcemi za použití diaminu se vzorcem VII zvláště zahřátím inertního rozpouštědla jako je ethanol. Pokud je chráněn dusík, je reakce provedena ve dvou stupních přes meziprodukt se vzorcem /VIII/ s následným sejmutím chránicí skupiny a cyklizací popsanou pod postupem d/. Příkladem chránicí dusíkové skupiny jsou benzyloxykarbonyl a jeho substituované deriváty, které lze odstranit hydrogenací.

Postup e/ má být proveden za použití azidu alkalických kovů v inertním rozpouštědle jako je dimethyl formamid za přítomnosti chloridu amonného v případě nutnosti se provede zahřátí. Pokud je použit azid tributylinu, pak má být reakce provedena v inertním rozpouštědle jako je toluen s následným okyselením.

Vzhledem k postupu f/ když některý R^3 nebo R^4 a R^5 jsou alkylové skupiny, mohou být odstraněny hydrolýzou nebo jinými známými postupy, kde vzniknou odpovídající volné kyseliny nebo jejich soli.

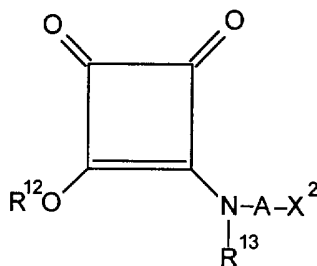
Termolýza sloučenin se vzorcem X má být provedena zahřátím v inertním vysokovroucím rozpouštědle jako je toluen za přítomnosti bikarbonátu sodného, aby vznikla sloučenina se vzorcem I, kde A je alkylen. Podobně může být tento postup použit při přípravě výchozího materiálu použitého v postupech zmíněných shora, při přípravě sloučenin, kde A je alkylen.

Vynález také poskytuje meziprodukty pro přípravu sloučenin se vzorcem /I/. Tyto meziprodukty včetně sloučenin se vzorcem /IV/, /VIII/ jak bylo uvedeno a definováno shora zahrnují také meziprodukty pro látky se vzorcem /IX/, jejichž meziprodukty mají vzorec /XI/:



/ XI /

Meziprodukty jsou představovány jednoduchým obecným vzorcem /XII/:



/ XII /

5

nebo jejich solemi,

kde X² představuje CN, COOR¹⁴ kde R¹⁴ je hydrogen, alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech nebo karboxylová chráněná skupina, -PO/OR¹⁵/OR¹⁶/, kde R¹⁵ a R¹⁶ jsou hydrogen nebo alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech, 3,5-sioxo-1,2,4-oxazolidinyl nebo popřípadě chráněný 5-tetrazolyl, R¹² a A jsou popsány shora a R¹³ představuje hydrogen, alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech, alkenyl o 2 až 6 uhlíkových atomech, fenylalkyl o 7 až 12 uhlíkových atomech nebo Z-NHP, kde P je dusíková chránicí skupina a Z je popsáno shora.

15

Ve vynálezu je také zahrnut postup přípravy meziproduktů se vzorcem /XII/, který spočívá v tom, že uvede do reakce sloučeninu se vzorcem /VI/ jak bylo shora popsáno se sloučeninou, která má vzorec:

20



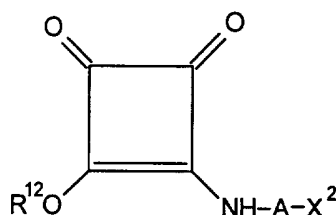
/ XIII /

kde A, R¹³ a X² jsou popsány shora a vznikne sloučenina

nebo

25

N-alkylovaná sloučenina se vzorcem:



30

kde R¹², A a X² jsou popsány shora v přítomnosti silné báze, např. NaOH se sloučeninou vzorce R²-halo, kde halo je halogen jako chlor nebo brom a R² již bylo popsáno výše ale bez hydrogenu a vznikne tak sloučenina odpovídající vzorci /XII/.

Výchozí materiál použitý ve kterémkoli shora uvedeném postupu pro přípravu konečného produktu nebo meziproduktu jsou známé látky, nebo mohou být připraveny podobnými postupy jako známé sloučeniny.

5

Sloučeniny ve vynálezu jsou vyráběny konvenčními postupy a zahrnují /1/ vytěsnění alkoxy substituentu a 3-amino-4-alkoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu aminokyselinou $/H_2NAX/$ v přítomnosti hmotnostního ekvivalentu hydroxidu sodného a získá se tak derivát, kde R^2 je hydrogen; /2/ reakci 3,4-dialkoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu s aminem $/H_2NR^2/$ s následnou N-alkylací s žádaným t-butyhalokarboxylátem $/haloACO_2-t-butyl/$ v dimethyl formamidu za použití hydridu sodného jako báze, s následným vytěsněním zbývajících alkoxy substituentu žádoucím aminem $/H_2NR^1/$ a následným sejmutím chránicí skupiny na t-butyl esteru pomocí kyseliny jako je kyselina mravenčí; /3/ podobným způsobem má reagovat 3,4-dialkoxy-3-cyklobuten-1,2-dion s žádoucí aminokyselinou $/H_2N-A-PO_3Et_2/$, aby došlo k vytěsnění jedné alkoxy skupiny a tento meziprodukt by měl být N-alkylován v dimethylformamidu s žádoucím alkylhalogenidem $/R^2halo/$ v přítomnosti hydridu sodného nebo jiného alkoxy substituentu může být vytěsněn vhodným aminem $/H_2NR^1/$. Výsledný ester fosfonátu je přeměněn na volnou kyselinu pomocí bromotrimethylsilanu. Za použití diaminu jako je $H_2N-CH_2/n-NHCH_2CH_2-PO_3Et_2$ $/n=2-4/$ s 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionem vede ke vzniku esteru dioxo-diazabicykloethylu fosfonové kyseliny, jak je znázorněno na příkladu 7 níže. Ester fosfonátu se převede na volnou kyselinu konvenčním způsobem. Počáteční diaminové reaktanty jsou připraveny reakcí N-chráněných diaminů alkylenu s diethylesterem kyseliny /2-oxoethyl/ fosfonové za přítomnosti natrium cyanoborohydridu v methanolu při pH 6,5 s následným odštěpením dusíkové chránicí skupiny, jako je benzyloxykarbonyl pomocí hydrogenace.

25

Podobně byl připraven výchozí /4/ reaktant mono chráněný diamino fosfonát reakcí N-chráněného alkylendiaminu s $Br-A-PO_3Et_2$ za přítomnosti uhlčitanu sodného v ethanolu. Chránicí mono diamino fosfonát jako je $/chránicí skupina/ -NH-CH_2/n-NH-A-PO_3Et_2$ $/n=2-4/$ se nechá reagovat s 3,4-dialkoxy-3-cyklobuten-1,2-dionem aby nahradil jednu alkoxy skupinu. Odstranění benzylokarbonylové dusíkové chránicí skupiny působením kyseliny mravenčí vede k cyklizaci. Výsledný ester kyseliny dioxidiazabicycloalkylfosfonové je hydrolyzován na volnou kyselinu bromotrimethylsilanem; /5/ mono N-benzyloxykarbonyl může být alkylován pomocí $Br-A-CO_2-t-Bu$ za přítomnosti diisopropylethylaminu v dimethylformamidu. Meziprodukt $CBZ-NH-CH_2/n-NH-A-CO_2-t-Bu$ se nechá reagovat s 3,4-dialkoxy-3-cyklobuten-1,2-dionem a dojde k vytěsnění jedné alkoxy skupiny. Odstranění chránicí skupiny na dusíku pomocí hydrogenace meziproduktu vede k cyklizaci. Volná kyselina se získá odštěpením t-butylové skupiny pomocí kyseliny mravenčí; a /6/ mono N-t-butylokarbonyl diamid může být alkylován $Br-A-CN$ konvenčním způsobem. Meziprodukt $BOC-NH-CH_2/n-NH-A-CN$ se uvede do reakce s 3,4-dialkoxy-3-cyklobuten-1,2-dionem aby došlo k vytěsnění jedné alkoxy skupiny. Odstranění dusíkové chránicí skupiny pomocí kyseliny mravenčí vede k cyklizaci. Nitril je přeměněn na tetrazol zahřátím s azidem sodným a chloridem amonným v dimethylformamidu. Pokud alkylen připojený na diamin obsahuje hydroxylovou skupinu je při reakci chráněna popřípadě kyslíková skupina.

45

Ve všech shora uvedených reakcích jsou reakční látky buď známy, komerčně dostupné, nebo snadno připravitelné pomocí dostupných metod.

50

Látky uvedené ve vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů /např. když některý R^{6-10} je alkyl nebo některý z R^6 , R^8 a R^{10} je hydroxyl/, pak sloučenina je přítomna v různých stereoizomerních formách. Ve vynálezu jsou zahrnuty všechny stereoizomerní formy. Jsou to látky, které mohou být například racemáty opticky aktivních forem. Opticky aktivní formy lze získat rezolucí racemátů nebo asymetrickou syntézou.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

N-/2-Amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/ beta-alanin

10 Roztok 3-amino-4-ethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /2,0 g, 14 mmol/ v etanolu /100 l/ byl spojen s β -alaninem /1,26 g, 14 mmol/ a rozpuštěn v 1 N roztoku chloridu sodného /14 ml, 14 mmol/. Po 5,5 hodinách za pokojové teploty byla výsledná pevná látka žluté barvy zfiltrována, promyta ethanolem, koncentrována při vysokém vakuu, aby byla získána čistá hlavní sloučenina v podobě sodné soli, hemihydrát /2,6 g, výtěžek 86% teoretického množství, teplota tavení 280-282 °C/;

15 IR /KBr, cm^{-1} /: 1810; MS /-FAB/ 205 /M-H, 13/ 183 /M-Na, 44/, 175 /17/, 148 /100/;
 ^1H NMR / D_2O , 400 MHz/: δ 3,59 /br s, 2H/, 2,31 /t, J=6 Hz, 2H/;
 ^{13}C NMR / D_2O , 400 MHz/: ppm 182,01, 181,61, 179,30, 168,94, 168,54, 41,18, 37,97.

Elementární analýza $\text{C}_7\text{H}_7\text{NaN}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

20 Vypočteno: C, 39,08; H, 3,75; N, 13,02 %
 Nalezeno: C, 38,78; H, 3,48; N, 12,86 %

25 a/ při stejném postupu kondenzace stechiometrických množství 3-amino-4-ethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu s ethyl glycinátem vede ke vzniku N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/ glycinového ethyl esteru o teplotě tání 231-233 °C.

Elementární analýza $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$

30 Vypočteno: C, 48,49; H, 5,09; N, 14,14 %
 Nalezeno: C, 48,40; H, 4,90; N, 14,02 %

b/ nahrazením β -alaninu glycinem v postupu podle příkladu 1 se získá N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/glycin v podobě sodné soli, $4/3 \text{H}_2\text{O}$, teplota tání 210-215 °C (při rozpadu).

35 Elementární analýza $\text{C}_6\text{H}_5\text{NaN}_2\text{O}_4 \cdot 4/3 \text{H}_2\text{O}$

Vypočteno: C, 33,34; H, 3,68; N, 12,96 %
 Nalezeno: C, 33,36; H, 3,26; N, 13,12 %

40 c/ podobně, nahrazení β -alaninu 4-aminobutanovou kyselinou v postupu podle příkladu 1 vede ke vzniku 4-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/amino] butanové kyseliny v podobě sodné soli, částečně hydratované, teplota tání 240-243 °C (při rozpadu).

Elementární analýza $\text{C}_8\text{H}_9\text{NaN}_2\text{O}_4 \cdot 0,58 \text{H}_2\text{O}$

45 Vypočteno: C, 41,67; H, 4,44; N, 12,15 %
 Nalezeno: C, 41,27; H, 4,04; N, 12,03 %

Příklad 2

50 2-[2-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]ethyl]-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion

Roztok 3-amino-4-ethoxy-3-cyklobuten-1,2-dion /0,56 g, 4,0 mmol/ v ethanolu /20 ml/ byl přidán k 2-/2-aminoethyl/-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion hydrobromid /0,90 g, 4,0 mmol/

v ethanolu /100 ml/. Reakční směs byla upravena 1N roztokem hydroxidu sodného /8 ml, 8 mmol/ a při pokojové teplotě míchána po dobu 24 hodin. Výsledná sraženina byla odfiltrována, rozpuštěna ve vodě a prošla ionexovou kolonou /AG 50W-X2, 100-200 velikost ok sítě, H⁺forma/, eluována vodou. Eluát byl lyofilizován a získána hlavní sloučenina v podobě krému, částečně hydratovaná /0,45 g, 45%, teplota tání 225 °C/;

IR /KBr, cm⁻¹/ 3300, 3140, 1820, 1740, 1720, 1640, MS /+FAB/ 241 /MH+/-;

¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 12,4 /br s, NH/, 7,5 /br s, 3NH/, 4,0-3,5 /m, 4H/;

¹³C NMR /DMSO, 400 MHz/: ppm 183,72, 183,63, 170,06, 168,96, 158,17, 152,72, 50,41, 41,68.

Elementární analýza C₈H₈N₄O₅ 0,45 H₂O

Vypočteno: C, 38,70; H, 3,61; N, 22,56 %

Nalezeno: C, 39,10; H, 3,24; N, 22,19 %

a/ Pokud v tomto reakčním uspořádání jak bylo uvedeno u příkladu 1 a 2 byl použit β-alanin a 4-ethoxy-3-methylamino-3-cyklobuten-1,2-dion došlo ke vzniku N-[2-/methylamino/-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl]beta-alanin v podobě sodné soli, 1/4 H₂O, teplota tání 310 °C.

Elementární analýza C₈H₉NaN₂O₄ 1/4 H₂O

Vypočteno: C, 42,77; H, 4,26; N, 12,47 %

Nalezeno: C, 42,77; H, 3,88; N, 12,53 %

b/ Podobně při reakci 3-benzylamino-4-ethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu s β-alaninem vzniká sodná sůl kyseliny 3-/3,4-dioxo-2-/(fenylmethyl)amino/1-cyklobutenyl/amino/propionové . 1/2 H₂O, teplota tání 298 - 302 °C za rozkladu.

Elementární analýza C₁₄H₁₃NaN₂O₄ 1/2 H₂O

Vypočteno: C, 55,08; H, 4,62; N, 9,18 %

Nalezeno: C, 54,74; H, 4,53; N, 9,06 %

Příklad 3

N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/-N-/2-propenyl/glycin

Na roztok 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /5,2 g, 31 mmol/ v ethanolu /80 ml/ se nechal působit při pokojové teplotě allylamin /2,3 ml, 31 mmol/, který byl rozpuštěn v ethanolu /40 ml/ po dobu 2 hodin. Reakční směs byla koncentrována ve vakuu, aby bylo možné získat surový 1,2-propenylamino/-2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten v podobě světležluté pevné látky /5,6 g/. Surový meziprodukt byl rozpuštěn v bezvodém dimethylformamidu /50 ml/ a po kapkách přidán k suspenzi 60% hydridu sodného /1,5 g, 37 mmol/ v bezvodém dimethylformamidu /50 ml/ v dusíku. Anion byl rozložen t-butyl bromoacetátem /6,0 ml, 37 mmol/ a reakční směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny, nalita do vody, extrahována ethylacetátem /2x200 ml/ a sušena /MgSO₄/ a tak byl získán N-/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/-N-/2-propenyl/glycin 1,1-dimethylethyl ester. Purifikace byla provedena rychlou chromatografií /10 cm průměr, eluce s 20% ethyl acetátem v petroletheru/ a získal se žlutý olej /4,56 g, 50%/;

¹H NMR /CDCl₃, 300 MHz/: δ 5,88-5,72 /m, 1H/, 5,35-5,22 /m, 2H/, 4,80-4,68 /m, 2H/, 4,35, 4,08 /d, J=7 Hz, 2H/, 4,28, 3,95 /s, 2H/, 1,48 /s, 9H/, 1,45 /t, J=7 Hz, 3H/.

Ethanolový amoniak /25 ml/ byl přidán do nádoby s obsahem N-/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/-N-/2-propenyl/glycin-1,1-dimethylesteru /2,5 g, 8,5 mmol/ při pokojové teplotě. Po 5 hodinách byla reakční směs koncentrována a čištěna pomocí rychlé chromatografie /5 cm

průměr, eluce s 5% ethanolem v dichlormethanu/ a získal se N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/-N-/2-propenyl/glycin-1,1-dimethyl ester v podobě bílé pevné látky /1,6 g, 71%, teplota tání 175-176 °C/;

IR /KBr, cm⁻¹/: 3300, 3140, 1810, 1740, 1670, 1650;

5 MS /EI/: 266 /M⁺, 34/, 210 /24/, 165 /100/, 109 /54/, 95 /89/, 68 /68/;

¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 7,70 /br s, NH₂/, 5,84-5,77 /m, 1H/, 5,26 /d, J=17 Hz, 1H/, 5,19 /d, J=10 Hz, 1H/, 4,3-4,0 /br m, 4H/, 1,39 /s, 9H/.

10 Odštěpení chránicí skupiny N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/-N-/2-propenyl/glycin 1,1-dimethyl ethyl esteru /1,6 g, 6,0 mmol/ bylo provedeno mícháním v kyselině mravenčí po dobu 24 hodin /20 ml/. Reakční směs byla koncentrována, podrobena azeotropní destilací s dichlormethanem a produkt byl rekrystalizován s potížením /opakovaně se vylučoval olej/ dokud nebyla získána hlavní látka, 1/4 hydrát, ne zcela bílá pevná látka /0,80 g, 62%, teplota tání 172-175 °C/;

15 IR /KBr, cm⁻¹/: 3330, 3180, 1810, 1720, 1640;

MS /EI/: 210 /M⁺, 75/, 165 /34/, 109 /41/, 95 /100/, 68 /63/;

¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 12,94 /br s, OH/, 7,70 /s, NH₂/, 5,86-5,77 /m, 1H/, 5,26 /d, J=17 Hz, 1H/, 5,19 /d, J=10 Hz, 1H/, 4,3-4,0 /br m, 4H/.

20 Elementární analýza C₉H₁₀N₂O₄ 1/4 H₂O

Vypočteno: C, 50,35; H, 4,93; N, 13,05 %

Nalezeno: C, 50,13; H, 4,82; N, 12,86 %

25 a/ jestliže se za použití postupu podle příkladu 3, ale s tím rozdílem, že jako výchozí látka bylo použito 2-methylallylaminu, pak vznikl N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/-N-/2-methyl-2-propenyl/glycin o teplotě tání 184-186 °C.

Elementární analýza C₁₀H₁₂N₂O₄ 0,1 H₂O

Vypočteno: C, 53,14; H, 5,44; N, 12,39 %

30 Nalezeno: C, 53,09; H, 5,38; N, 12,16 %

b/ podobně, za použití benzylaminu jako výchozího reaktantu podle postupu v příkladu 3, získáme N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/N-/fenylmethyl/glycin o teplotě tání 177-179 °C.

35

Elementární analýza C₁₃H₁₂N₂O₄

Vypočteno: C, 60,00; H, 4,65; N, 10,76 %

Nalezeno: C, 59,74; H, 4,60; N, 10,61 %

40

Příklad 4

[2-[2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]ethyl]fosfonová kyselina

45 K roztoku 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /4,0 g, 23,5 mmol/ v ethanolu /100 ml/ byl přidán diethylester 2-aminoethylfosfonové kyseliny /5,43 g, 30,0 mmol/ v ethanolu v průběhu 1 hodiny. Poté, co se nechala reakční směs působit přes noc, byla preadsorbována na silikagel a čištěna rychlou chromatografií /5,5 průměr, gradientová eluce s 2,5-10% izopropanolem v dichlormethanu/ a vznikl diethylester [2-[2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-ethyl]fosfonové kyseliny v podobě oleje, který se stáním měnil na pevnou látku /3,98 g, 55%, teplota tání 66-68 °C/;

50

IR /KBr, cm⁻¹/: 3400, 3180, 1800, 1700, 1600;

MS/+FAB/: 306 /MH⁺, 100/, 278 /14/, 137 /14/, 109 /35/;

^1H NMR / CDCl_3 , 400 MHz/: δ 6,58, 6,46 /br s, NH/, 4,75 /br m, 2H/, 4,21-4,07 /m, 4H/, 4,00, 3,75 /br m, 2H/, 2,08 /d z t, $J=17,5$ a 6,5 Hz, 2H/, 1,46 /br m, 3H/, 1,35 /t, $J=7$ Hz, 6H/.

5 Roztok diethyl esteru [2-[/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]ethyl]fosfonové kyseliny /1,69 g, 5,5 mmol/ ve 100% ethanolu /40 ml/ byl umístěn do nádoby vybavené
přídavnou nálevkou s přívodem dusíku. Nasycený ethanolový čpavek /190 ml/ byl pomocí
nálevky přidáván po kapkách po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě
po celkovou dobu 24 a potom koncentrována ve vakuu. Výsledná pevná látka byla pak
10 rekrystalizována z methanolu v ethylacetátu a získal se diethylester [2-[/2-amino-3,4-dioxo-1-
cyklobuten-1-yl/amino]ethyl]fosfonové kyseliny v podobě žluté pevné látky /1,27 g, 82%,
teplota tání 150-152 °C/;

IR /KBr, cm^{-1} /: 1805, 1650; MS /+FAB/: 277 /MH⁺, 100/, 182 /20/, 109 /15/;

^1H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 7,5 /br s, 3NH/, 4,1-3,9 /m, 4H/, 3,7-3,6 /m, 2H/, 2,11 /d z t,
 $J=17,5$ Hz, 2H/, 1,22 /t, 6H/.

15

Elementární analýza $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ 1/5 H_2O

Vypočteno: C, 42,92; H, 6,27; N, 10,01 %

Nalezeno: C, 42,90; H, 6,05; N, 10,00 %

20 Suspenze diethylesteru [2-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]ethyl]fosfonové
kyseliny 1/5 H_2O /0,90 g, 3,2 mmol/ v bezvodém 1,2-dichlorethanu /47 ml/ byla umístěna do
nádoby, která měla zařízení pro var pod zpětným chladičem a která byla evakuována a uložena
do dusíku. Pomocí injekční stříkačky byl přidáván do nádoby bromotrimethylsilan /2,6 ml,
19,8 mmol/ a reakční směs byla refluxována po dobu 10 minut. Směs pak byla koncentrována ve
25 vakuu a vznikla pevná látka narezlé barvy, která byla rozpuštěna v deionizované vodě /80 ml/.
Voda byla promyta diethyletherem /2x100 ml/ a koncentrována ve vakuu. Výsledná pevná látka
narezlé barvy byla rekrystalizována ze směsi methanolu, vody a ethylacetátu, čímž vznikl
produkt ve formě tmavěžluté pevné látky (0,360 g, výtěžek 50 %, teplota tání 230 - 239 °C za
rozkladu.

30 IR (KBr, cm^{-1}): 1790; ^1H NMR-spektrum (DMSO, 400 MHz): 7,5 (br.s, 3NH), 3,67 (br.s, 2H),
1,85 (d z t, $J=17,5$ Hz, 2H).

Elementární analýza $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ 1/5 H_2O

Vypočteno: C, 32,21; H, 4,24; N, 12,52 %

35 Nalezeno: C, 32,20; H, 4,00; N, 12,46 %

a/ jestliže se použil postup podle příkladu 4, ale s tím rozdílem, že jako reaktant byl použit
diethylester aminomethylfosfonové kyseliny, vznikl [[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/-
amino]methyl]fosfonová kyselina 3/4 H_2O , teplotě tání 220-250 °C.

40

Elementární analýza $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ 3/4 H_2O

Vypočteno: C, 27,35; H, 3,90; N, 12,76 %

Nalezeno: C, 27,72; H, 3,39; N, 12,39 %

45 b/ jestliže se použil postup podle příkladu 4, ale jako reaktant byl použit diethyl ester 3-
aminopropylfosfonové kyseliny, vznikl [3-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-
propyl]fosfonové kyseliny, teplota tání 220-230 °C.

Elementární analýza $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$

50 Vypočteno: C, 35,91; H, 4,74; N, 11,96 %

Nalezeno: C, 35,94; H, 4,57; N, 11,76 %

c/ jestliže se použil postup podle příkladu 4, ale jako reaktant byl diethyl ester 4-aminobutyl-fosfonové kyseliny, pak byl produkt [4-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]butyl]-fosfonová kyselina 0,25 H₂O o teplotě tání 220-242 °C.

- 5 Elementární analýza C₈H₁₃N₂O₅P 1/4 H₂O
 Vypočteno: C, 38,03; H, 5,38; N, 11,09 %
 Nalezeno: C, 38,09; H, 5,01; N, 11,09 %

10 Příklad 5

[/E/-4-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-2-butenyl]fosfonová kyselina

- 15 Roztok diethylesteru [/E/-4-/N-naftalimido/-2-buten-1-yl]fosfonové kyseliny chráněný dusíkem /8,58 g, 25,4 mmol/ připravený metodou podle Connella a spol., J. Org. Chem., 54, 3359 /1989/ v ethanolu /75 ml/ byl zpracován s 85% hydrazin hydrátem /5 ml/ a refluxován po dobu 15 minut. Hutná část reakční směsi byla koncentrována a rozdělena mezi 2,5 N roztok hydroxidu sodného /250 ml/ a dichlormethanu /150 ml/ a míchána po dobu 30 minut. Poté, co došlo k oddělení vodní vrstva byla znovu extrahována dichlormethanem /2x150 ml/ a kombinovaná
 20 organická vrstva byla sušena /Na₂SO₄/ a koncentrována a tak vznikl diethylester [/E/-4-amino-2-buten-1-yl]fosfonové kyseliny /5,32 g, 25 mmol/; tento materiál byl rozpuštěn v ethanolu /100 ml/ a přidáván v průběhu 1,5 hodiny k 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /4,32 g, 25,4 mmol/ s ethanolem /100 ml/. Poté, co se nechala reakční směs působit přes noc, byla koncentrována a čištěna rychlou chromatografií /7,5 průměr, eluce s 3% methanolem v dichlor-
 25 methanu/ vedla ke vzniku [/E/-4-[/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-2-butenyl]-fosfonové kyseliny diethylester v podobě světležlutého oleje /7,15 g, 85%/
¹H NMR /CDCl₃, 200 MHz/: δ 6,5 /br s, NH/, 5,75-5,66 /m, 2H/, 4,77 /q, J=7 Hz, 2H/, 4,23 /br s, 2H/, 4,2-4,0 /m, 4H/, 2,61 /d z d, J=22 a 7 Hz, 3H/, 1,33 /t, J=7 Hz, 6H/.

- 30 Ethanolový čpavek /235 ml/ byl spojen s diethylesterem [/E/-4-[/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-2-butenyl]fosfonové kyseliny /7,15 g, 21,6 mmol/, roztok se míchal 3 dny a pak se odpařil. Rekrystalizace z ethanolu v ethyl acetátu odstranila žlutou nečistotu, ale byla nutná rychlá chromatografie /7,5 průměr, eluce s 5% methanolem v dichlormethanu/, aby se odstranila polární příměs. Rekrystalizací tohoto materiálu s methanolem v ethyl acetátu /konečný
 35 objem=200 ml/ byl získán diethylester [/E/-4-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-2-butenyl]fosfonové kyseliny jako vločkovitá bílá látka /4,43 g, 68%, teplota tání 145-147 °C/
 IR /KBr, cm⁻¹/: 3280, 3100, 1800, 1640;
 MS/+FAB/: 303 /MH⁺, 100/, 135 /62/; ¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 7,5 /br s, 3NH/, 5,74-5,68
 40 /m, 1H/, 5,57-5,48 /m, 1H/, 4,09 /br s, 2H/, 4,02-3,91 /m, 4H/, 2,64 /d z d, J=21,5 a 7 Hz, 2H/, 1,19 /t, J=7 Hz, 6H/.

- Elementární analýza C₁₂H₁₉N₂O₅P
 Vypočteno: C, 47,68; H, 6,34; N, 9,27 %
 45 Nalezeno: C, 47,46; H, 5,95; N, 9,21 %

- Roztok diethyl esteru [/E/-4-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-2-butenyl]-fosfonové kyseliny /1,0 g, 3,3 mmol/ v bezvodém 1,2-dichlorethanu /30 ml/ v dusíku spolu s bromotrimethylsilanem /4,6 ml, 35 mmol/ byl refluxován po dobu 20 minut a pak zchlazen a
 50 odpařován. Residuum bylo rozpuštěno ve vodě /150 ml/ a promyto diethyletherem /2x75 ml/. Výsledný materiál po koncentraci vodné vrstvy, byl rekrystalizován z methanolu v ethylacetátu /konečný objem 100 ml/ a získala se [/E/-4-[/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-

2-butenyl]fosfonová kyselina 1/3 H₂O v podobě žlutý pevné látky /0,59 g, 71% teplota tání 220-230 °C/;

IR /KBr, cm⁻¹/: 3280, 3100, 1800, 1640;

MS /-FAB/: 245 /M-H/; ¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 7,47 /br s, 3NH/, 5,63-5,58 /m, 2H/, 4,10 /br s, 2H/, 2,38 /d z d, J=21 a 6 Hz, 2H/.

Elementární analýza C₈H₁₁N₂O₅P 1/3 H₂O

Vypočteno: C, 38,11; H, 4,66; N, 11,11 %

Nalezeno: C, 38,10; H, 4,46; N, 11,00 %

Příklad 6

[2-[2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/methylamino]ethyl]fosfonová kyselina

K ledové /0 °C/ suspenzi 60% chloridu sodného /500 mg, 12.5 mmol/ v bezvodém dimethylformamidu /15 ml/ v dusíku byl přidán roztok [2-[2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]ethyl]fosfonové kyseliny diethylesteru /3,23 g, 10,6 mmol/, připraven podle příkladu 4, v dimethylformamidu /20 ml/ v průběhu 30 minut. Iodomethan byl ponořen do ledové lázně a po 30 minutách vyjmut a pak byl znovu použit na zavedení roztoku 1N chlorovodíkové kyseliny /20 ml/. Reakční směs se nalila do vody /200 ml/, extrahovala se chloromethanem /2x200 ml/, sušila /MgSO₄/ a koncentroval ve vysokém vakuu /1 mm/ při 40 °C. Surový materiál byl vyčištěn rychlou chromatografií /7,5 průměr, eluce s 2,5% methanolem v dichlormethanu/, a to dalo diethylester [2-[2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/methylamino]ethyl]fosfonové kyseliny v podobě oleje /3,00 g, 89%/:

IR /in substantia, cm⁻¹/, 1805, 1715, 1620;
MS /+FAB/: 320 /MH+, 100/, 109 /20/; ¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 4,79-4,74 /m, 2H/, 4,16-4,09 /m, 4H/, 3,94, 3,68 /m, 2H/, 3,35, 3,19 /s, 3H/, 2,15-2,09 /m, 2H/, 1,48-1,44 /m, 3H/, 1,34 /t, J=7 Hz, 6H/.

Elementární analýza C₁₁H₁₉N₂O₅P

Vypočteno: C, 45,52; H, 6,60; N, 9,65 %

Nalezeno: C, 45,41; H, 6,55; N, 9,65 %

K suspenzi diethylesteru [2-[2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/methylamino]ethyl]-fosfonové kyseliny /660 mg, 2,3 mmol/ v bezvodém 1,2-dichlorethanu /20 ml/ v dusíku byl přidán bromotrimethylsilan /2,0 ml, 15 mmol/ vařen pod zpětným chladičem po dobu 10 minut. Žlutý roztok byl koncentrován a výsledná pevná látka rozpuštěna ve vodě /75 ml/, promyta diethyletherem /2x50 ml/ a odpařena. Pak byla pevná látka rozpuštěna ve vroucím methanolu, odfiltrována a koncentrována za přidání ethyl acetátu do konečného objemu 75 ml, čímž se získala hlavní látka v podobě žluté pevné látky /310 mg, 58%, teplota tání 230-260 °C/;

IR /KBr, cm⁻¹/: 3340, 1800; MS /-FAB/: 233 /M-H, 32/, 148 /100/;

¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 7,62 /br s, NH₂/, 3,68 /br s, 2H/, 3,16 /br s, 3H/, 1,90 /d z t, J=18 a 7,5 Hz, 2H/.

Elementární analýza C₇H₁₁N₂O₅P

Vypočteno: C, 35,91; H, 4,74; N, 11,96 %

Nalezeno: C, 35,52; H, 4,79; N, 11,83 %

a/ jestliže se použil postup podle příkladu 6, ale jako reaktant byl diethylester aminomethylfosfonové kyseliny, pak vznikla [[2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/methyl-amino]-methyl]fosfonová kyselina s teplotou tání 245-250 °C.

Elementární analýza $C_6H_9N_2O_5P$

Vypočteno: C, 32,74; H, 4,12; N, 12,73 %

Nalezeno: C, 32,62; H, 4,15; N, 12,87 %

5

Příklad 7

[2-[7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]okt-1/6-en-2-yl]ethyl]fosfonová kyselina

- 10 Roztok fenylmethyl esteru /2-aminoethyl/karbamové kyseliny /3,06 g, 16 mmol/, diethylesteru /2-oxoethyl/fosfonové kyseliny /2,88 g, 16 mmol/ a kyanohydrobromidu sodného /1,0 g, 16 mmol/ v bezvodém methanolu /90 ml/ byl připraven v dusíku. Chlorovodík v methanolu byl přidáván dokud se roztok nestal lehce kyselým /pH 6,5/. Po 3 hodinách byl přidán další kyanoborohydrid /0,25 g, 4,0 mmol/ a reakce se nechala běžet přes noc. Po okyselení na pH 1,5
- 15 pomocí koncentrované kyseliny solné byl methanol odstraněn ve vakuu a residuum zředěno vodou /25 ml/. Po promytí diethyletherem /3x25 ml/ byla vodní vrstva neutralizována na pH 10 pomocí roztoku 1 N hydroxidu sodného, saturována pevným chloridem sodným a pak extrahována pomocí chloroformu /3x50 ml/. Vysušená / Na_2SO_4 / organická vrstva byla preabsorbována na silikagel a čištěna pomocí rychlé chromatografie /3 cm průměr, gradientová eluce s 5-10% methanolem v dichlormethanu/ což vedlo k [2-[[2-/diethoxyfosfínyl/ethyl]-amino]ethyl]karbamové kyseliny methylesteru v podobě světležlutého oleje /2,90 g, 51%/;
- 20 IR /in substantia, cm^{-1} /: 3300, 1715; MS /+FAB/: 359 /MH⁺, 100/, 91 /70/;
- ¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 7,36 /m, 5H/, 5,46 /br s, NH/, 5,10 /s, 2H/, 4,16-4,02 /m, 4H/, 3,29 /q, J=5,5 Hz, 2H/, 2,89 /d z t, J=17 a 7 Hz, 2H/, 2,75 /t, J=5,5 Hz, 2H/, 1,95 /d z t, J=18 a 7 Hz, 2H/, 1,82 /br s, NH/, 1,31 /t, J=7 Hz, 6H/.
- 25

Elementární analýza $C_{16}H_{27}N_2O_5P \cdot 4/5 H_2O$

Vypočteno: C, 51,55; H, 7,73; N, 7,51 %

Nalezeno: C, 51,69; H, 7,83; N, 7,53 %

30

- Do nádoby s obsahem 10% palladia na uhlíku /3,79 g/ v dusíku byl přidán fenylmethylester [2[[2-/diethoxyfosfínyl/ethyl]amino]ethyl]karbamové kyseliny /3,79 g, 10 mmol/ v ethanolu /50 ml/ s následným přidáním 1,4-cyklohexadienu /10,4 ml, 110 mmol/.
- 35 Suspenze byla míchána přes noc a pak filtrována skrz Celite^R, preadsorbována na silikagel a čištěna rychlou chromatografií [7 cm průměr, eluce se sušením /MgSO₄/ 5, 10, 85 hydroxid amonný/methanol/dichlormethan], a to dalo diethylester [2-[/2-aminoethyl/amino]ethyl]-fosfonové kyseliny v podobě žlutého oleje /1,98 g, 88%/;
- MS /+FAB/: 225 /MH⁺, 9/, 194 /100/, 166 /34/, 138 /71/, 120 /38/, 57 /39/, 44 /32/;
- 40 ¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 4,18-4,04 /m, 4H/, 2,91 /d z t, J=15 a 7 Hz, 2H/, 2,80 /t, J=5,5 Hz, 2H/, 2,68 /t, J=5,5 Hz, 2H/, 1,98 /d z t, J=18 a 7 Hz, 2H/, 1,68 /br s, 3H/, 1,33 /t, J=7 Hz, 6H/.
- Roztok /10 ml každý/ 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2 dionu /1,27 ml, 8,6 mmol/ a diethylesteru [2[/2-aminoethyl/amino]ethyl]fosfonové kyseliny /1,92 g, 8,6 mmol/ v ethanolu byl injikován
- 45 lineárním čerpadlem do refluxujícího ethanolu /22 ml/ v průběhu 3 hodin. Poté, co byl refluxován přes noc, byl červenohnědý roztok preadsorbován na silikagel a čištěn rychlou chromatografií /7 cm průměr, gradientová eluce s 2,5-10% methanolem v ethylacetátu/ a rekrystalizace /methanol v ethylacetátu/ vedla k diethylesteru [2-/7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]okt-1/6-en-2-yl/ethyl]fosfonové kyseliny v podobě běžové pevné látky
- 50 /0,78 g, 30%, teplota tání 115-116 °C/;
- IR /KBr, cm^{-1} /: 3170, 1780, 1660; MS /+FAB/: 303 /MH⁺, 100/, 109 /38/;
- ¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 7,64 /br s, NH/, 4,16-4,06 /m, 4H/, 3,80-3,73 /m, 2H/, 3,63-3,60 /m, 2H/, 3,48 /t, J=5 Hz, 2H/, 2,31 /d z t, J=18 a 7,5 Hz, 2H/, 1,33 /t, J=7 Hz, 6H/;

Elementární analýza $C_{12}H_{19}N_2O_5P$

Vypočteno: C, 47,68; H, 6,34; N, 9,27 %

Nalezeno: C, 47,39; H, 6,32; N, 9,22 %

5

Roztok diethylesteru [2-/7,8-dioxo-2,5-diazabicyklo[4.2.0]okt-1/6/-en-2-yl]fosfonové kyseliny /0,78 g, 2,6 mmol/ a bromotrimethylsilanu /2,1 ml, 16 mmol/ v bezvodém 1,2-dichloroethanu /30 ml/ byl refluxován v dusíku po dobu 20 minut. Zchlazená směs byla koncentrována ve vakuu a reziduum bylo rozpuštěno ve vodě /100 ml/ a promyto diethyletherem /3x50 ml/. Po koncentrování vodní vrstvy bylo reziduum rekrystalizováno z vody /25 ml/ a methanolu /300 ml/ a vznikla běžová nečistota, kterou odstranila filtrace. Filtrát byl pak koncentrován a rekrystalizován z vody v izopropanolu až vznikla hlavní látka v podobě žluté pevné látky /0,37 g, 58%, teplota tání 220-270 °C/;

IR /KBr, cm^{-1} /: 1800; MS /-FAB/: 245 /M-H/;

1H NMR /DMSO/kapky DCl, 400 MHz/: δ 3,58-3,51 /m, 2H/, 3,40-3,33 /m, 4H/, 2,07-1,98 /m, 2H/;

20

Elementární analýza $C_8H_{11}N_2O_5P$

Vypočteno: C, 39,04; H, 4,50; N, 11,38 %

Nalezeno: C, 38,60; H, 4,30; N, 11,11 %

Příklad 8

25

[2-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/ethyl]fosfonová kyselina

30

Roztok fenylmethylesteru /3-aminopropyl/karbamové kyseliny /6,11 g, 29 mmol/, diethyl esteru /2-oxoethyl/fosfonové kyseliny /5,24 g, 43 mmol/ v bezvodém methanolu /100 ml/ byl připraven v dusíku. Chlorovodík v methanolu byl přidáván, dokud se roztok nestal lehce kyselým /pH 6,5/. Po několika hodinách se reakce silně okyselila /pH 1,5/ pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové, methanol byl odstraněn vakuu a reziduum bylo zředěno vodou /25 ml/. Po promytí diethyletherem /3x30 ml/, byla vodní vrstva neutralizována na pH 10 pomocí roztoku 1 N hydroxidu sodného, saturevaného pevným chloridem sodným a pak extrahována pomocí chloroformu /3x50 ml/. Vysušená /Na₂SO₄/ organická vrstva byla předadsorbována na silikagel a čištěna rychlou chromatografií /7 cm průměr, gradientová eluce s 5-10% methanolem v dichlorethanu/ dala fenylmethylester [3-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]amino]propyl]karbamové kyseliny v podobě voskovité pevné látky /3,86 g, 36%/;

IR /in substantia, cm^{-1} /: 3300, 1720, 1250, 1030; MS /+FAB/: 373 /MH+, 100/, 91 /90/;

1H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 7,36-7,29 /m, 5H/, 5,58 /br s, NH/, 5,09 /s, 2H/, 4,15-4,04 /m, 4H/, 3,29 /q, J=6 Hz, 2H/, 2,91 /d z t, J=16 Hz a 7 Hz, 2H/, 2,71 /t, J=6 Hz, 2H/, 1,98 /d z t, J=18 a 7 Hz, 2H/, 1,70 /p, J=6 Hz, 2H/, 1,31 /t, J=7 Hz, 6H/;

45

Roztok fenylmethyl esteru [3-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]amino]propyl]karbamové kyseliny /3,17 g, 8,5 mmol/ v absolutním ethanolu /40 ml/ byl přidáván v průběhu 45 minut k 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /2,3 ml, 16 mmol/ rozpuštěném v ethanolu /55 ml/. Reakční směs se nechala působit přes noc, pak byla preadsorbována na silikagel a čištěna rychlou chromatografií /7 cm průměr, gradientová eluce 2,5-10% methanolem v dichlormethanu/ dal fenylmethylester [3-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/-amino]propyl]karbamové kyseliny v podobě viskózního oleje /3,75 g, 89%/;

1H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 7,35 /m, 5H/, 5,45 /br m, NH/, 5,09 /s, 2H/, 4,80-4,71 /m, 2H/, 4,16-4,09 /m, 4H/, 3,90-3,48 /m, 4H/, 3,23-3,20 /m, 2H/, 2,16-2,05 /m, 2H/, 1,85-1,70 /m, 2H/, 1,47, 1,41 /t, J=7 Hz, 3H/, 1,34 /t, J=7 Hz, 6H/.

50

- Do nádoby obsahující 10% palladium na uhlíku /2,11 g/ v dusíku byl přidán fenylmethylester [3-
[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/-amino]propyl]karbamové
kyseliny /2,11 g, 4,2 mmol/ v absolutním ethanolu /180 ml/ s následným přidáním 1,4-cyklo-
hexadienu /4,3 ml, 45 mmol/. Po 5-ti hodinovém míchání byla reakční směs profiltrována přes
5 Celite® a koncentrována ve vakuu až vznikla surová žlutá pevná látka, která byla překry-
stalizována z methanolu a ethylacetátu /celkový objem = 20 ml/, filtrována a promyta hexanem a
dala [2-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/ethyl]fosfonové kyseliny diethyl-
ester hemihydrát v podobě krémově zabarvené pevné látky /0,82 g, 62%, teplota tání 148-
149 °C/;
10 IR /KBr, cm⁻¹/: 1810;
1H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 7,50 /br s, NH/, 4,18-4,10 /m, 4H/, 4,09-4,00 /m, 2H/, 3,51-3,46
/m, 4H/, 2,19 /d z t, J=18 a 7,5 Hz, 2H/, 2,10-2,04 /m, 2H/, 1,34 /t, J=7 Hz, 6H/;

- Elementární analýza C₁₃H₂₁N₂O₅P 1/2 H₂O
15 Vypočteno: C, 47,99; H, 6,82; N, 8,61 %
Nalezeno: C, 48,23; H, 6,57; N, 8,52 %

- Roztok diethylesteru [2-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/ethyl]fosfonové
kyseliny /1,41 g, 4,5 mmol/ a bromotrimethylsilanu /4,2 ml, 32 mmol/ v bezvodém 1,2-dichlor-
20 ethanu /50 ml/ byl refluxován po dobu 20 minut v dusíku. Zchlazená reakční směs byla
koncentrována ve vakuu a reziduum rozpuštěno ve vodě /100 ml/ a promyto diethyletherem
/3x75 ml/. Ve vakuu byla odstraněna voda a výsledná pevná látka byla překrystalizována z vody
a izopropanolu a dala [2-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/ethyl]fosfonovou
kyselinu 1/5 H₂O v podobě žluté pevné látky /0,91 g, 78%, teplota tání 278 °C/;
25 IR /K Br, cm⁻¹/: 1800;
1H NMR /DMSO 1 kapka DCl, 400 MHz/: δ 3,85-3,79 /m, 2H/, 3,35-3,32 /m, 2H/, 3,25-3,23
/m, 2H/, 1,97-1,87 /m, 4H/.

- Elementární analýza C₉H₁₃N₂O₅P 1/5 H₂O
30 Vypočteno: C, 40,98; H, 5,12; N, 10,68 %
Nalezeno: C, 40,98; H, 4,98; N, 10,38 %

Příklad 9

- 35 [2-/4-hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/ethyl]fosfonová kyselina

- Roztok 1,3-diamino-2-hydroxypropanu /27,0 g, 0,300 mol/ v bezvodém acetonitrilu /270 ml/
byl pomocí vodní lázně udržován při pokojové teplotě a byl k němu přidán di-t-butyl dikarbonát
40 /23,0 ml, 0,100 mol/ v acetonitrilu /90 ml/ po dobu 2 hodin za intenzivního mechanického
míchání a pak se nechal působit přes noc. Reakční směs byla koncentrována ve vakuu a
reziduum bylo rozpuštěno v solance /250 ml/ ke které byla přidána bromokresolová zeleň. Směs
byla upravena roztokem 1 N kyseliny solné až zežloutla, promyta dále dichlormethanem
/3x250 ml/ a pak upraveno pH na zásadité /pH 12/ přidáním roztoku 2,5 N hydroxidu sodného.
45 Produkt byl pak extrahován v chloroformu /15x250 ml/, sušen sulfátem sodným a koncentrován
dal 1,1-dimethylethylester /3-amino-2-hydroxypropyl/karbamové kyseliny v podobě bílé pevné
látky /7,76 g, 41%, teplota tání 77-79 °C/;
IR /KBr, cm⁻¹/: 3360, 1680; MS /+FAB/: 191 /MH⁺, 42/, 135 /100/, 58 /78/;
1H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 5,04 /br s, NH/, 3,65-3,60 /m, 1H/, 3,34-3,32 /m, 1H/, 3,12-3,05
50 /m, 1H/, 2,83 /d z d, J=13 a 4 Hz, 1H/, 2,63 /d z d, J=13 a 7,5 Hz, 1H/, 1,44 /s, 9H/.

Roztok 1,1-dimethyl esteru /3-amino-2-hydroxypropyl/karbamové kyseliny /7,73 g, 41 mmol/
uhlíčitán sodný /6,52 g, 62 mmol/ a diethyl 2-bromoethylfosfonat /11,8 ml, 65 mmol/

v absolutním ethanolu /150 ml/ byl připraven v dusíku. Tato směs byla přes noc refluxována a pak koncentrována ve vakuu. Reziduum bylo rozpuštěno v chloroformu /150 ml/ a pak preadsorbováno na silikagel a čištěno rychlou chromatografií /7 cm průměr, gradientová eluce s 2,5-10% methanolem v dichlorethanu/ dalo [3-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]amino]-2-hydroxypropyl]karbamovou kyselinu v podobě 1,1-dimethylethylesteru, který vypadal jako bezbarvý olej /11,16 g, 77%;

IR /in substantia, cm^{-1} /: 3320, 1710, 1250, 1170, 1040; MS /+FAB/: 335 /MH⁺, 68/, 255 /90/, 58 /100/;

¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 5,23 /br s, NH/, 4,16-4,05 /m, 4H/, 3,77 /m, 1H/, 3,32-2,90 /m, 4H/, 2,73 /d z d, J=12 a 3,5 Hz, 1H/, 2,58 /d z d, J=A2 a 8,5 Hz, 1H/, 2,00 /d z t, J=18 a 7 Hz, 2H/, 1,43 /s, 9H/, 1,32 /t, J=7 Hz, 6H/.

K roztoku 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /5,0 ml, 34 mmol/ v absolutním ethanolu /180 ml/ připraveném v dusíku byl přidán roztok 1,1-dimethylethylesteru [3-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]amino]2-hydroxypropyl]karbamové kyseliny /12,11 g, 34 mmol/ v ethanolu /60 ml/ v průběhu 1 hodiny. Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc a pak koncentrována ve vakuu. Reziduum bylo rozpuštěno v chloroformu /150 ml/, preadsorbováno na silikagel, čištěno rychlou chromatografií /7 cm průměr, gradientová eluce s 2,5-10% methanolem v dichlormethanu/ dala 1,1-dimethylester [3-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-2-hydroxypropyl]karbamové kyseliny v podobě čirého viskózního oleje /11,34 g, 70%;

IR /in substantia, cm^{-1} /: 3350, 1800, 1700;

¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 5,37, 5,19 /br s, NH/, 4,82-4,72 /m, 3H/, 4,16-3,11 /m, 11H/, 2,24-2,14 /m, 2H/, 1,47-1,43 /m, 12H/, 1,32 /t, J=7 Hz, 6H/.

Roztok 1,1-dimethylether esteru [3-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-2-hydroxypropyl]karbamové kyseliny /11,34 g, 24 mmol/ v 96% kyselině mravenčí /100 ml/ byl připraven v dusíku a míchán při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla koncentrována ve vakuu a dala hustý žlutý olej, který byl rozpuštěn v absolutním ethanolu /120 ml/ a po kapkách přidán v průběhu 1,5 hodiny k roztoku diizopropylethylaminu /16,7 ml, 96 mmol/ v absolutním methanolu /360 ml/. Po celonoční refluxaci byla reakční směs koncentrována ve vakuu a reziduum bylo rozpuštěno v chloroformu /150 ml/, preadsorbováno na silikagel a čištěno rychlou chromatografií /9 cm průměr, gradientová eluce s 5 až 20% methanolem v dichlormethanu/ dalo diethylester [2-/4-hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7-en-2-yl/ethyl]fosfonové kyseliny ve formě bílé pevné látky /5,94 g, 74%, teplota tání 169-171 °C/;

IR /KBr, cm^{-1} /: 3330, 3200, 1800, 1250, 1030; MS /+FAB/: 333 /MH⁺, 100/ 185 /50/, 179 /78/;

¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 7,18 /br s, NH/, 4,52-4,44 /m, 1H/, 4,20 /m, 1H/, 4,14-4,04 /m, 4H/, 3,79-3,70 /m, 2H/, 3,57-3,54 /m, 2H/, 3,36 /d, J=14 Hz, 1H/, 2,33-2,13 /m, 2H/, 1,32 /d z t, J=13 a 7 Hz, 6H/.

Elementární analýza C₁₃H₂₁N₂O₅P

Vypočteno: C, 46,89; H, 6,37; N, 8,43 %

Nalezeno: C, 47,07; H, 6,11; N, 8,37 %

K roztoku diethylesteru [2-/4-hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazacyklo[5.2.0] non-1/7-en-2-yl/ethyl]fosfonové kyseliny /2,5 g, 7,5 mmol/ v bezvodém 1,2-dichlormethanu /100 ml/ v dusíku byl přidán bromotrimethylsilan /9,2 ml, 60 mmol/. Reakční směs byla refluxována po dobu 20 minut a pak koncentrována ve vakuu až vznikla žlutooranžová pěna, která byla rozpuštěna ve vodě /100 ml/. Voda byla promyta etherem /3x100 ml/ a pak koncentrována ve vakuu až vznikla pevná látka, která byla překrystalizována z vody v izopropanolu až vznikla [2-/4-hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0] non-1/7-en-2-yl/ethyl]fosfonová kyselina 1/6 H₂O ve formě světležluté pevné látky /1,79 g, 86%, teplota tání 268-270 °C/;

IR /KBr, cm^{-1} /: 3480, 3220, 1820; MS /-FAB/: 275 /M-H, 22/, 148 /100/;

^1H NMR /DMSO 1 kapka DCl, 400 MHz/: δ 3,90 /m, 1H/, 3,8-3,74 /m, 2H/, 3,46 /d, J=13 Hz, 1H/, 3,34 /d z d, J=13 a 7 Hz, 1H/, 3,28 /m, 2H/, 1,98-1,89 /m, 2H/,

- 5 Elementární analýza $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ 1/6 H_2O
 Vypočteno: C, 38,72; H, 4,81; N, 10,03 %
 Nalezeno: C, 38,46; H, 4,59; N, 10,03 %

- 10 a/ podle postupu v příkladu 9 s tím rozdílem, že jako reaktant byl použit 2,2-dimethyl-1,3-propandiamin, vznikla [2-/4,4-dimethyl-8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0] non-1/7/-en-2-yl/ethyl]fosfonová kyselina monohydrát s teplotou tání 265-282 °C.

- 15 Elementární analýza $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ H_2O
 Vypočteno: C, 43,14; H, 6,25; N, 9,15 %
 Nalezeno: C, 42,98; H, 6,04; N, 9,02 %

- 20 b/ podle postupu v příkladu 9 s tím rozdílem, že jako reaktanty byly použity 1,3-propanediamin a diethyl 3-bromopropylfosfonát, vznikla [3-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/propyl]fosfonová kyselina o teplotě tání 244-248 °C.

- 20 Elementární analýza $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$
 Vypočteno: C, 43,80; H, 5,51; N, 10,23 %
 Nalezeno: C, 43,93; H, 5,42; N, 10,18 %

- 25 c/ podle postupu v příkladu 9 s tím rozdílem, že jako reaktanty byly použity 1,3-propanediamin a diethyl /E/-3-chloro-1-propenyl/fosfonát a vznikla [/E/-3-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/-1-propenyl]fosfonová kyselina 1/6 H_2O o teplotě tání 255-275 °C.

- 30 Elementární analýza $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ 1/6 H_2O
 Vypočteno: C, 43,64; H, 4,88; N, 10,18 %
 Nalezeno: C, 43,69; H, 4,68; N, 10,02 %

35 Příklad 10

8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-octová kyselina

- 40 Roztok fenylmethylesteru /3-aminopropyl/karbamové kyseliny /7.08 g, 34 mmol/ a N,N-diizopropylethylaminu /4,5 ml, 26 mmol/ v bezvodém dimethylformamidu /100 ml/ v dusíku byl ochlazen na 10 °C a přidán k němu t-butyl bromoacetát /2,80 ml, 17 mmol/ v průběhu 5 minut. Po jedné hodině byla lázeň odstraněna a reakční směs byla míchána celou noc, nalita do vody /500 ml/, upravena na zásadité /pH 12/ pomocí roztoku 2,5 N hydroxidu sodného. Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem /2x250 ml/, sušena pomocí sulfátu sodného a koncentrována
 45 ve vakuu za horka, aby došlo k odstranění dimethylformamidu. Reziduum bylo čištěno pomocí rychlé chromatografie /9 cm průměr, gradientová eluce s 2,5-3,5 % methanolem v dichlormethanu/ dalo fenylmethylester [3-[[/1,1-dimethylethoxykarbonyl/-methyl]amino]-propyl]karbamové kyseliny v podobě světležlutého oleje /4,50 g, 82%/;
 50 ^1H NMR / CDCl_3 , 200 MHz/: δ 7,35 /m, 5H/, 5,43 /br s, NH/, 5,09 /s, 2H/, 3,35-3,24 /m, 4H/, 2,68 /t, J=6,5 Hz, 2H/, 1,68 /p, J=6,5 Hz, 2H/, 1,46 /s, 9H/.

Ethanolovaný roztok /60 ml/ fenylmethylesteru [3-[[/1,1-dimethylethoxykarbonyl/-methyl]amino]propyl]karbamové kyseliny /4,49 g, 13,9 mmol/ v dusíku bylo přidáno k 3,4-

diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /2,0 ml, 13 mmol/ ve stejném rozpouštědle v průběhu 1 hodiny. Po více než 3,5 hodinách byla reakční směs preadsorbována na silikagel a čišťena rychlou chromatografií /7,5 cm průměr, gradientová eluce s 30 až 60 % ethyl acetátem v petroleteru/ poskytla fenylmethyl ester [3-[[1,1-dimethylethyloxykarbonyl/methyl]-/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]-propyl]karbamové kyseliny v podobě bezbarvého viskózního oleje /5,26 g, 91%;

MS /+Cl/: 447 /MH⁺, 100/, 391 /38/;

¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 7,35 /m, 5H/, 5,55, 4,97 /br m, NH/, 5,10 /s, 2H/, 4,75, 4,73 /q, J=7 Hz, 2H/, 4,29, 3,99 /s, 2H/, 3,74, 3,49 /t, J=6,5 Hz, 2H/, 3,29-3,22 /m, 2H/, 1,84-1,75 /m, 2H/, 1,48, 1,47 /s, 9H/, 1,45-1,40 /m, 3H/.

K chlazené nádobě /20 °C/ obsahující 10% palladium na uhlíku /5,25 g/ v dusíku byl přidán fenylmethylester 3-/1,1-dimethylethyloxykarbonyl/methyl-/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino propyl karbamové kyseliny /5,25 g, 11,8 mmol/ v ethanolu /500 ml/, s následným přidáním 1,4-cyklohexadienu /11 ml, 0,12 mol/ v průběhu 5 minut. Po 5 hodinách byla suspenze filtrována přes Celite^R a bohatě ethanolem promyta /1 l/. Ethanol byl odpařen a reziduum rozpuštěno v dichlormethanu a čišťeno pomocí rychlé chromatografie /7,5 cm průměr, gradientová eluce s 2,5-3% methanolem v dichlormethanu/ vedlo ke vzniku 1,1-dimethyl esteru /8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo 5.2.0 non-1/7/-en-2-yl/octové kyseliny v podobě bílé pevné látky /2,59 g, 82%, teplota tání 167-168 °C/;

IR /KBr, cm⁻¹/: 3200, 1800, 1720; MS /EI/: 266 /M⁺, 42/, 210 /33/, 166 /100/, 154 /58/, 138 /37/, 70 /58/; ¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: 8,62 /br s, NH/, 4,38 /s, 2H/, 3,36-3,27 /m, 4H/, 1,91 /m, 2H/, 1,40 /s, 9H/.

Elementární analýza C₁₃H₁₈N₂O₄

Vypočteno: C, 58,63; H, 6,81; N, 10,52 %

Nalezeno: C, 58,57; H, 6,78; N, 10,40 %

K ethanolovému roztoku /86 ml/ 1,1-dimethylethyl esteru 8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0] non-1/7/-en-2-yl/octové kyseliny /2,29 g, 8,60 mmol/ byl přidán za pokojové teploty roztok 2,5 N hydroxidu sodného /3,5 ml, 8,7 mmol/ a míchán celou noc. Suspenze byla dále filtrována, promyta ethylacetátem a vznikla pevná látka, která byla překrystalizována z methanol/voda/ izopropanol [konečný objem 50 ml] a poskytla sodnou sůl hydrátu 8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0] non-1/7/-en-2-yl/octové kyseliny /1,43 g, 66%, teplota tání 280-300 °C/;

MS /-FAB/: 231 /M-H, 37/, 209 /M-Na, 100/;

¹H NMR /DMSO 1 kapka DCl, 400 MHz/: δ 4,40 /s, 2H/, 3,36-3,25 /m, 4H/, 1,89 /m, 2H/,

Elementární analýza C₉H₉N₂NaO₄ H₂O

Vypočteno: C, 43,21; H, 4,43; N, 11,20 %

Nalezeno: C, 43,29; H, 4,38; N, 11,32 %

a/ podle postupu v příkladu 10 s tím rozdílem, že jako reaktant byl použit ethyl 3-bromopropionát a vznikla tak sodná sůl 3-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/propionové kyseliny seskvihydrát s teplotou tání 310 °C,

Elementární analýza C₁₀H₁₁N₂NaO₄ 1/5 H₂O

Vypočteno: C, 44,04; H, 4,99; N, 10,27 %

Nalezeno: C, 44,28; H, 5,15; N, 10,24 %

Příklad 11

2-[1H-tetrazol-5-yl/methyl]-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-ene-8,9-dion

- 5 Roztok 1,1-dimethylethylesteru /3-aminopropyl/karbamové kyseliny /6,00 g, 34 mmol/ připravený podle postupu Saari a spol., J. Med. Chem., 33, 97 /1990/ v absolutním ethanolu /90 ml/ byl upraven uhličitánem sodným /3,96 g, 37 mmol/ s následným roztokem bromoacetonitrilu /2,6 ml, 37 mmol/ v ethanolu /30 ml/ přidávaným po dobu 45 minut. Obsah nádoby
10 pomocí rychlé chromatografie /7 cm průměr, eluce s 2,5% ethanolu v dichlormethanu/ dalo 1,1-dimethylester [3-/kyanomethyl-amino/propyl]karbamové kyseliny ve formě žlutého oleje /3,99 g, 55%/
IR /in substantia, cm⁻¹/: 3320, 2240, 1700; MS /+CI/: 214 /MH⁺, 20/, 187 /76/, 158 /100/, 131 /44/;
15 ¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 4,80 /br s, NH/, 3,61 /s, 2H/, 3,22 /q, J=6,5 Hz, 2H/, 2,79 /t, J=6,5 Hz, 2H/, 1,45 /s, 9H/.

- K roztoku 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /2,6 ml, 18 mmol/ v absolutním ethanolu /90 ml/ byl přidán 1,1-dimethylester [3-/kyanomethylamino/propyl]karbamové kyseliny /3,90 g,
20 18 mmol/ v ethanolu /30 ml/ na dobu 90 minut. Po 40 hodinách se reakční směs odpařila, rozpustila v dichlormethanu a preadsorbovala na silikagel a čišťena rychlou chromatografií /7 cm průměr, gradientová eluce s 0-5% methanolem v dichlormethanu/ a byl získán 1,1-dimethylethylester 3-/kyanomethyl/-2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino propyl karbamové kyseliny v podobě žlutého oleje /5,48 g; 90%/
25 IR /in substantia, cm⁻¹/: 3360, 1800; MS /+FAB/: 282 /76/, 238 /98/, 158 /100/;
¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: 4,81 /q, J=7 Hz, 2H/, 4,75 /br s, NH/, 4,45, 3,66 /s, 2H/, 3,84, 3,60 /br m, 2H/, 3,26-3,15 /m, 2H/, 1,91 /p, J=6,5 Hz, 2H/, 1,50 /t, J=7 Hz, 3H/, 1,45 /s, 9H/.

- Roztok 1,1-dimethylethylesteru [3-/kyanomethyl/-2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/-
30 amino]propyl]karbamové kyseliny /5,48 g, 16 mmol/ v 96% kyselině mravenčí /40 ml/ byl připraven v dusíkové atmosféře. Po 24 hodinách byl roztok vyjmut a reziduum bylo rozpuštěno v izopropanolu a koncentrováno několikrát. K suspenzi byl přidán ethanol /40 ml/ a vše se to přes noc míchalo a pak filtrovalo až se získal /8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-
35 2-yl/acetonitril 1/8 H₂O v podobě bílé pevné látky /1,50 g, 48%, teplota tání 215-218 °C/
IR /KBr, cm⁻¹/: 3220, 1810; MS /DEI/: 191 /M⁺, 57/, 135 /41/, 70/41/, 43/70/, 41/100/;
¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 8,83 /br s, NH/, 4,84 /s, 2H/, 4,40-3,30 /m, 4H/, 1,95 /m, 2H/.

Elementární analýza C₉H₉N₃O₂ 1/8 H₂O

Vypočteno: C, 55,93; H, 4,69; N, 21,74

- 40 Nalezeno: C, 55,99; H, 4,76; N, 21,90

- K roztoku /8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-en-2-yl/acetonitril 1/8 H₂O /1,54 g,
8,0 mmol/ v bezvodém dimethylformamidu /35 ml/ v dusíku byl přidán azid sodný /0,79 g,
45 12 mmol/ a chlorid amonný /0,65 g, 12 mmol/. Reakční směs se pomalu zahřívala na 125 °C a udržovala na této teplotě po dobu 2 hodin, pak byla zchlazena na pokojovou teplotu a odfiltrována. Koncentrovaný filtrát byl rozpuštěn ve vodě a odpařen. Reziduum bylo rekrystalizováno z methanolu a získal se 2-[1H-tetrazol-5-yl/methyl]-2,6-diazabicyklo-
[5.2.0]non-1/7/-en-8,9-dion 1/3 H₂O ne zcela bílé krystalky /1,18 g, 61%, teplota tání 264-
267 °C/;

- 50 IR /KBr, cm⁻¹/: 3200, 1810;
¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 8,70 /s, NH/, 5,24 /s, 2H/, 3,34-3,28 /m, 4H/, 1,92 /m, 2H/.

Elementární analýza C₉H₁₀N₆O₂ 1/8 H₂O

Vypočteno: C, 55,93; H, 4,69; N, 21,74

Nalezeno: C, 45,28; H, 4,21; N, 34,76

- 5 a/ Jestliže se použil postup podle příkladu 11, ale jako reaktant byl použit 3-bromo-propionitril, vznikl 2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1/7/-ene-8,9-dion, teplota tání 255–262 °C/při rozpadu/.

Elementární analýza C₁₀H₁₂N₆O₂

Vypočteno: C, 48,38; H, 4,87; N, 33,85

10 Nalezeno: C, 48,10; H, 4,80; N, 34,19

Příklad 12

- 15 [2-/9,10-dioxo-2,7-diazabicyklo[6.2.0]dec-1/8/-en-2-yl/ethyl]fosfonová kyselina

Roztok 1,4-diaminobutanu /30 ml 0,30 mol/ v bezvodém tetrahydrofuranu /90 ml/ při teplotě 0 °C byl asi 1,5 hodiny intenzivně míchán s di-t-butyl dikarbonátem /23 ml, 0,10 mol/ v tetrahydrofuranu /90 ml/ a pak se nechal ležet přes noc. Reakční směs pak byla koncentrována ve vakuu a reziduum rozpuštěno ve vodě /100 ml/ ke které byla přidána bromokresolová zeleň. Ke směsi byl přidán roztok 1N kyseliny solné až ta zežloutla, pak byla promyta dichloromethanem /2x250 ml/ a upravena pH /pH 12/ pomocí 2.5 N roztoku hydroxidu sodného. Produkt byl extrahován do chloroformu /6x250 ml/, sušen síranem sodným a koncentrován až vznikl 1,1-dimethylester /4-aminobutyl/karbamové kyseliny v podobě žlutého oleje /13,4 g, 71%/; IR /in substantia, cm⁻¹/: 3350, 1700; MS /EI/: 188 /M⁺, 4/, 132 /56/, 115/33/, 70/100/; ¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 4,76 /br s, NH/, 3,11 /q, J=6 Hz, 2H/, 2,70 /t, J=6 Hz, 2H/, 1,58-1,45 /m, 4H/, 1,43 /s, 9H/.

V dusíku byl připraven roztok 1,1-dimethylethylesteru /4-aminobutyl/karbamové kyseliny, uhličitanu sodného /11.25 g, 106 mmol/ a diethyl 2-bromo-ethylfosfonátu /20 ml, 104 mmol/ v absolutním ethanolu /150 ml/. Tato směs byla přes noc refluktována a pak koncentrována ve vakuu. Reziduum bylo rozpuštěno v chloroformu /150 ml/ a pak preadsorbováno na silikagel a čištěno rychlou chromatografií /7 cm průměr, gradientová eluce s 5-30% methanolem v chloromethanu/ a vedlo ke vzniku 1,1-dimethylethylesteru [4-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]-amino]butyl]karbamové kyseliny v podobě bezbarvého oleje /13,7 g, 55%/; MS/+FAB/ 353 /MH⁺, 100/, 150/68/, 56/83/; ¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 5,01 /br s, NH/, 4,17–4,03 /m, 4H/, 3,15–3,08 /m, 2H/, 2,92 /d z t, J=15 a 7,5 Hz, 2H/, 2,84 /br s, NH/, 2,66 /br t, J=7 Hz, 2H/, 2,02 /d z t, J=18 a 7,5 Hz, 2H/, 1,56-1,52 /m, 4H/, 1,43 /s, 9H/, 1,33 /t, J=7 Hz, 6H/.

40 K roztoku 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu /5,8 ml, 39 mmol/ v absolutním ethanolu připraveném v dusíku byl přidán roztok 1,1-dimethylethylesteru [4-[[3-/diethoxyfosfynyl/ethyl]-amino]butyl]karbamové kyseliny /13,7 g, 39 mmol/ v ethanolu /75 ml/ v průběhu 1,75 hodiny. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc a koncentrována ve vakuu. Reziduum bylo rozpuštěno v chloroformu /150 ml/, preadsorbováno na silikagel, čištěno rychlou chromatografií /9 cm průměr, eluce s 2,5% methanolem v dichlormethanu/ vedlo ke vzniku 1,1-dimethylethyl esteru [4-[[2-/diethoxyfosfynyl/ethyl]/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-2-yl/-amino]butyl]karbamové kyseliny v podobě žlutého viskózního oleje /16,8 g, 90%/.

50 Roztok 1,1-dimethylethylesteru [4-[[2-/diethoxyfosfynyl]/2-ethoxy-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino]butyl]karbamové kyseliny /16,8 g, 35 mmol/ v 96% kyselině mravenčí /100 ml/ byl připraven v dusíku a přes noc míchán při teplotě místnosti. Reakční směs pak byla koncentrována ve vakuu a vznikl hustý žlutý olej, který byl rozpuštěn v absolutním ethanolu

/125 ml/ a po kapkách přidán v průběhu 1,5 hodiny k roztoku diizopropylethylaminu /17 ml, 98 mmol/ v absolutním ethanolu. Po refluktaci přes noc byla reakční směs koncentrována ve vakuu a reziduum bylo rozpuštěno v chloroformu /150 ml/ a preadsorbováno na silikagel a purifikováno rychlou chromatografií /9 cm průměr, gradientová eluce s 5-10% methanolem v dichlorethanu/ a vedlo to ke vzniku diethylesteru [2-/9,10-dioxo-2,7-diazabicyklo[6.2.0]dec-1/8/-en-2-yl/ethyl]fosfonové kyseliny v podobě žluté pevné látky /9,65 g, 83%, teplota tání 103-105 °C/;

IR /KBr, cm⁻¹/: 3440, 3230, 1795; MS /+FAB/: 331 /MH⁺, 100/, 109 /31/;

¹H NMR /CDCl₃, 400 MHz/: δ 7,14 /br s, NH/, 4,16-4,05 /m, 6H/, 3,39-3,36 /m, 4H/, 2,17 /d z t, J=19 a 7,5 Hz, 2H/, 1,74-1,68 /m, 4H/, 1,33 /t, J=7 Hz, 6H/.

Elementární analýza C₁₄H₂₃N₂O₅P

Vypočteno: C, 50,91; H, 7,02; N, 8,48

Nalezeno: C, 50,76; H, 6,82; N, 8,37

K roztoku diethylesteru [2-/9,10-dioxo-2,7-diazabicyklo[6.2.0]dec-1/8/-en-2-yl/ethyl]-fosfonové kyseliny /7,60 g, 23 mmol/ v bezvodém 1,2-dichlorethanu /300 ml/ v dusíku byl přidán bromotrimethylsilan /25 g, 160 mmol/. Reakční směs byla refluktována po dobu 25 minut a pak koncentrována ve vakuu a vznikl tak tmavý olej rezavé barvy, který byl rozpuštěn ve vodě /250 ml/. Voda byla promyta etherem /3x250 ml/ a pak koncentrována ve vakuu až vznikla žlutooranžová pevná látka, která se rekrystalizovala z vody /100 ml/ a vznikl hydrát [2-/9,10-dioxo-2,7-diazabicyklo[6.2.0]dec-1/8/-en-2-yl/ethyl]fosfonové kyseliny jako pevné činidlo /3,80 g, 60%, teplota tání 266-271 °C při rozkladu/;

IR /KBr, cm⁻¹/: 3350, 3260, 1800; MS /-FAB/: 273 /M-H/;

¹H NMR /DMSO, 400 MHz/: δ 8,32 /br s, NH/, 3,94-3,87 /m, 2H/, 3,31-3,28 /m, 2H/, 3,22-3,18 /m, 2H/, 1,96-1,87 /m, 2H/, 1,61-1,49 /m, 4H/.

Elementární analýza C₁₀H₁₅N₂O₅P H₂O

Vypočteno: C, 41,10; H, 5,86; N, 9,59

Nalezeno: C, 41,22; H, 5,76; N, 9,65

Podle postupu u příkladu 7 a 8 byly získány následující sloučeniny:

Příklad	Sloučenina
13	[/E/-3-/7,8-dioxo-2,5-diazabicyklo[4.2.0]okt-1/6/-en-2-yl/-1-propenyl]-fosfonová kyselina
14	[3-/7,8-dioxo-2,5-diazabicyklo[4.2.0]okt-1/6/-en-2-yl/propyl]-fosfonová kyselina

Bylo zjištěno, že látky v tomto vynálezu jsou kompetitivními antagonity NMDA a jeho schopnost inhibovat vazbu 3-/2-karboxypiperazinyl-4-yl/propyl-1-fosfonové kyseliny /CPP/, jež je známým kompetitivním antagonistou NMDA receptorů na homogenátu krysího mozku. Podle postupu popsaného Murphym a spol. v J. Pharm. Exp. Therap. 240, /3/ 778, 1987 byly homogenáty krysího mozku, ze kterých byl odstraněn endogenní glutamát pomocí inkubace s /3H/CPP /8nM/ testovány s jednotlivými látkami a pak pufrovány každá po dobu 15 minut při teplotě 23 °C dokud nebyl získán výsledný objem 2 mililitry. Množství radioaktivních vazeb, které byly obsazeny testovanou látkou je vyjádřeno v procentech poměru vazeb vytěsňených NMDA. Inhibiční koncentrace testované látky, která vytěsnila 50% značeného CPP byla stanovena z hodnocení vztahu dávky a odpovědi.

Vlastnosti těchto látek byly také přímo stanoveny na samcích myši kmene Swiss /CD-1 kmen, Charles River/ o váze 18-22 g, kdy se nechaly hladovět 18 hodin a pak se zvykaly na pokusnou

- komůrku po dobu 30 minut. Myši byly předlčeny reprezentativními vzorky jednotlivých látek a po 30 minutách jim byla aplikována NMDA /196 mg/kg i.p., což je ED₉₀ pro generalizovaný myoklonus/. Myši byly pak pozorovány po dobu 30 minut a sledovala se latence do začátku generalizovaného myoklonu / nekontrolované pohyby zadní končetiny/křeče svalů trupu se ztrátou vzpřimovacího reflexu/ a smrt. Stanovovala se ED₅₀ pro přežití. V tabulce jsou znázorněny pomocí této standardní metody testované látky a jejich aktivita.

Tabulka

10

Látka z příkladu	Vazba CPP IC ₅₀ /μM/	Letalita navoz, NMDA ED ₅₀ /mg/kg/
1	1,6	>100
1/a/	190	>100
1/b/	2,3	>100
1/c/	10,2	>100
2	5,2	>100
2/a/	19,6	>100
2/b/	>100	>100
3	10,5	>100
3/a/	30	>100
3/b/	50% /100/	>100
4	0,471	28,7
4/a/	>10	>100
4/b/	2,59	>100
4/c/	68% /10/	>30
5	52% /10/	>30
6	1,0	50% /50/
6/a/	>10	150
7	0,092	6,2
8	0,030	2,1
9	0,019	1,8
9/a/	0,28	50% /5/
9/b/	>1	>10
9/c/	>10	>5
10	0,55	>20
10/a/	0,34	>20
11	0,038	>10
11/a/	40% /10/	>5
12	0,041	80% /5/

Vytěsnění z vazby CPP je někdy vyjádřeno v procentech, pak je uM koncentrace uvedena v závorkách. Podobně tam, kde je uvedeno procento letality, je dávka také v závorkách.

- 15 Bylo prokázáno, že látky v tomto vynálezu jsou schopny antagonizovat letalitu navozenou NMDA in vivo u myši. Dochází k tomu proto, že kompetují s 3-/2-karboxypiperaziny-4-yl/-propyl-1-fosfonovou kyselinou /CPP/, jež je známý kompetitivní antagonist NMDA, o vazebná místa. Proto lze uzavřít, že látky v tomto vynálezu jsou kompetitivní NMDA antagonisté.
- 20 Látky uvedené v tomto vynálezu jsou aktivními antagonisty letality navozené NMDA a dají se použít k léčbě poruch CNS jako jsou křeče, poškození nervových buněk a neurodegenerativních

poruch včetně senilní demence. Alzheimerovy nemoci, Huntingtonovy chorey, křečí, hypoglykemie, mozkové obrny, mozkové ischemie, epilepsie a olivo-ponto cereberální atrofie.

5 Kromě toho mohou látky v tomto vynálezu sloužit k prevenci neurodegenerativních poruch způsobených nadměrnou stimulací NMDA receptorů v mozku a míše excitačními aminokyselinami u savců v dávkách antikonvulzních a neuroprotektivních.

10 Látky v tomto vynálezu mohou být podávány in substantia nebo s farmaceutickým nosičem pacientům, kteří to potřebují. Farmaceutický nosič může být pevná látka nebo tekutina.

Tento vynález také popisuje farmaceutický přípravek sestávající ze sloučeniny podle vzorce I jak bylo popsáno shora nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

15 Pevný nosič může také obsahovat jednu nebo více látek, které jsou aromatickými prostředky, působí jako mazivo, solubilizátor, stabilizátor suspenzí, plnidla, kluzné látky, látky napomáhající slisování, pojiva nebo látky napomáhající rozpadu tablety; může to být obalový materiál. U sypkých materiálů je nosičem jemně rozemletá pevná látka ke které je přidán jemný ingredient. V případě tablet je aktivní ingredient smíchán s nosičem, který má potřebné vlastnosti pro lisování v odpovídajících poměrech a je stmelen podle žádaného tvaru a velikosti. Je 20 žádoucí, aby prášky a tablety obsahovaly až 99% aktivní složky. Vhodné pevné nosiče jsou například fosfát vápenatý, magnézium stearát, talek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methyl celulóza, karboxymethyl sodná celulóza, polyvinylpyrrolidon, vosky s nízkou teplotou tavení a měničová pryskyřice.

25 Tekuté nosiče lze použít při přípravě roztoků, suspenzí, emulzí, sirupů, tinktur a natlakovaných přípravků. Aktivní složka může být rozpuštěna nebo suspendována ve farmaceuticky přijatelném tekutém nosiči jako je voda, organické rozpouštědlo, nebo směs obou či farmaceuticky přijatelné oleje a tuky. Tekuté nosiče mohou obsahovat další farmaceuticky přijatelné přídavné látky jako solubilizery, emulgační látky, pufry, konzervační činidla, sladidla, aromatické prostředky, 30 stabilizátory suspenze, zahušťující látky, barviva, regulátory viskozity, stabilizační látky a regulátory osmolarity. Příklady vhodných tekutých nosičů pro perorální a parenterální podávání zahrnují vodu /částečně obohacenou o aditiva jak bylo uvedeno shora, např. deriváty celulózy, zvláště roztok karboxymethyl sodné celulózy/, alkoholy /včetně monohydroxy alkoholů a polyhydroxyalkoholů jako jsou glykoly/ a jejich deriváty a oleje /např. frakcionovaný kokosový olej a arašidový olej/. Pro parenterální podávání mohou sloužit jako nosiče také olejové estery 35 jako je ethyloléat a izopropylmyristát. Pro sterilní tekutou formu přípravků k parenterálnímu použití slouží sterilní tekuté nosiče. Tekutý nosič pro natlakované přípravky může být halogenovaný uhlovodík nebo jiná farmaceuticky přijatelná látka.

40 Tekuté farmaceutické přípravky ve formě sterilních roztoků anebo suspenzí lze použít například jako intramuskulární, intraperitoneální nebo subkutánní injekce. Sterilní roztoky lze aplikovat také intravenózně. Sloučeniny lze podávat také perorálně buď jako tekutinu, nebo jako pevnou látku.

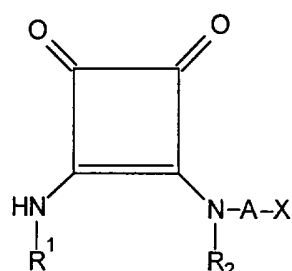
45 Zvláště výhodné je, když je farmaceutický přípravek ve formě tablet anebo kapslí s jednotlivými dávkami. V takovém případě je přípravek již rozdělen na jednotlivé dávky, které obsahují odpovídající množství aktivní látky; takto dávkovaný přípravek může mít podobu balených prášků, skleniček, ampulí, plněných injekčních stříkaček nebo váčků s tekutinou. Dávkovaný přípravek může mít podobu například kapslí nebo tablet nebo jakoukoli jinou formu.

50 Účinné množství sloučeniny, které je potřeba podávat aby došlo k úpravě degenerativní dysfunkce CNS může lékař zjistit, když bude pouze sledovat účinek podaného antagonisty NMDA u pacienta s narůstající dávkou při perorálním podáváním od 1 mg/kg až do 20 mg/kg dokud není dosažena žádoucí úleva. Průběžné podávání lze upravit tak, aby žádaný efekt byl

přítomen v rozmezí od 1 do 100 mg/den. Podobný postup lze použít při hledání účinné dávky v dávkovém rozmezí pro intravenózní i nitrosvaleovou aplikaci. V případě použití profylaktického za účelem zastavení zhoršující se funkce jako například u Alzheimerovy demence, je nutné použít subjektivní přístup při stanovování dávky, a to zahrnuje například zlepšení paměti a jiné žádoucí účinky, které odpovídají snížení nadměrné stimulace receptorů excitačních aminokyselin.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. N-Substituované 3,4-diamino-3-cyklobuten-1,2-dionové deriváty obecného vzorce I



/ I /

v němž

R^1 a R^2 znamenají nezávisle na sobě vodík, methyl, allyl, methallyl nebo benzyl nebo

R^1 a R^2 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}-(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, kde

R^6 , R^8 a R^{10} jsou, nezávisle na sobě vodík, alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech nebo hydroxyl a

R^7 , R^9 a R^{11} jsou, nezávisle na sobě vodík, nebo alkyl o 1 až 6 uhlíkových atomech

A znamená alkylen o 1 až 6 uhlíkových atomech nebo trans-butenylen

X znamená karboxyskupinu, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, kde

R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě vodík nebo methyl, 3,5-dioxo-1,2-oxadiazolidin-2-yl nebo 5-tetrazoyl;

nebo jejich farmakologicky přijatelné soli.

2. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/butalanin, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

3. Derivát podle nároku 1, kterým je ethylester N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/glycinu, N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/glycin, 4-(/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl-amino)butanová kyselina, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

4. Derivát podle nároku 1, kterým je 2-(2-(/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/amino)-ethyl)-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion.

5. Derivát podle nároku 1, kterým je N-(2-/methylamino-/3,4-dioxo-1-cyklobutenyl) beta-alanin, 3-((3,4-dioxo-2-(/fenylmethyl/amino)-1-cyklobutenyl)-amino)propanová kyselina nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
6. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl-/N-/2-propenyl/glycin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
7. Derivát podle nároku 1, kterým je N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl-/N-/2-methyl-2-propenyl/glycin, N-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl-/N-fenylmethyl-/glycin nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
8. Derivát podle nároku 1, kterým je 2-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/aminoethylfosfonová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
9. Derivát podle nároku 1, kterým je /2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl/amino-methylfosfonová kyselina, 3-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/aminopropylfosfonová kyselina, 4-/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/aminobutylfosfonová kyselina nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
10. Derivát podle nároku 1, kterým je (/E/-4-(/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl-1-yl/-amino)-2-butenyl)fosfonová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
11. Derivát podle nároku 1, kterým je (2-(/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl/methylamino)ethyl)fosfonová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
12. Derivát podle nároku 1, kterým je ((/2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl-/methylamino)methyl)fosfonová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli.
13. Derivát podle nároku 1, kterým je (2-/7,8-dioxo-2,5-diazabicyklo(4.2.0)okt-1/6/-en-2-yl/ethyl)fosfonová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli.
14. Derivát podle nároku 1, kterým je (2-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo(5.2.0)non-1/7/-en-2-yl/ethyl)fosfonová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli.
15. Derivát podle nároku 1, kterým je (2-/4-hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo(5.2.0)non-1/7/-en-2-yl/ethyl)fosfonová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli.
16. Derivát podle nároku 1, kterým je (2-/4,4-dimethyl-8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo-(5.2.0)-non-1/7/-en-2-yl/ethyl)fosfonová kyselina, (3-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo(5.2.0)non-1/7/-en-2-yl/propyl)fosfonová kyselina, (/E/-3-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo(5.2.0)non-1/7/-en-2-yl-1-propenyl)-fosfonová kyselina nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
17. Derivát podle nároku 1, kterým je 8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo(5.2.0)non-1/7/-en-2-octová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli.
18. Derivát podle nároku 1, kterým je 3-/8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo(5.2.0)non-1/7/-en-2-yl/propanová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.
19. Derivát podle nároku 1, kterým je 2-(/1H-tetrazol-5-yl/methyl)-2,6-diazabicyklo-(5.2.0)non-1/7/-ene-8,9-dion nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

20. Derivát podle nároku 1, kterým je 2-(2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl)-2,6-diazabicyklo-(5.2.0)non-1/7/-en-8,9-dion nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

5 21. Derivát podle nároku 1, kterým je (2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyklo(6.2.0)dec-1/8/-en-2-yl/ethyl)fosfonová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

10 22. Deriváty podle některého z nároků 1 až 21 pro použití k prevenci poškození mozkových buněk, prevenci křečí a neurodegenerativních poruch, vyvolaných nadměrnou stimulací excitačními aminokyselinami.

23. Farmaceutický prostředek pro prevenci poškození mozkových buněk, prevenci křečí a neurodegenerativních poruch, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku obsahuje deriváty podle některého z nároků 1 až 21.

15

Konec dokumentu

20