SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 17.04.97

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 196 16 471.0

(32) Dátum priority: 25.04.96

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 11.06.99

(86) Číslo PCT: PCT/US97/06469, 17.04.97

(21) Číslo dokumentu:

1463-98

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

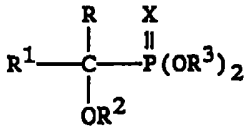
A 61K 31/66
C 07F 9/40 //
C 07M 7:00

(71) Prihlasovateľ: Troponwerke GmbH und Co. KG, Cologne, DE;
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverku-sen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Maurer Fritz, Leverkusen, DE;
Schmidt Bernard, Lindlar, DE;
Lensky Stephan, Kürten, DE;
Van der Staay Franz-Josef, Lohmar, DE;
Fanelli Richard Joseph, Madison, CT, US;
Britelli David Ross, Branford, CT, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Estery kyseliny fosfónovej, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok a použitie týchto zlúčenín na liečenie funkčných porúch mozgu a depresií**

(57) Anotácia:
Sú opísané estery kyseliny fosfónovej všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená C_1-C_6 alkylovú skupinu, prípadne substituovanú, R^1 znamená vodík alebo C_1-C_6 alkylovú skupinu, R^2 znamená vodík alebo C_1-C_6 alkylovú skupinu, alkylkarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu alebo alkylsulfonylovú skupinu, ktorá obsahuje v každom z uvedených prípadov až 6 atómov uhlíka v alkylovej skupine, alebo znamená alkyl- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu, ktoré obsahujú v každom z týchto prípadov až 4 atómy uhlíka v alkylových skupinách, R^3 znamená C_1-C_6 alkylovú skupinu a X znamená kyslík alebo síru, s určitými výnimkami, ktoré sú vhodné na liečenie funkčných porúch mozgu a depresií. Ďalej je opísaný spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky s ich obsahom.



(I)

ESTERY KYSELINY FOSFÓNOVEJ, SPÔSOB ICH PRÍPRAVY, FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK A POUŽITIE TÝCHTO ZLÚČENÍN NA LIEČENIE FUNKČNÝCH PORÚCH MOZGU A DEPRESIÍ

Oblasť techniky

Vynález sa týka esterov kyseliny fosfónovej, postupu prípravy týchto zlúčenín, farmaceutických prostriedkov a liekov obsahujúcich tieto účinné zlúčeniny a použitia týchto zlúčenín na liečenie funkčných porúch mozgu a depresií.

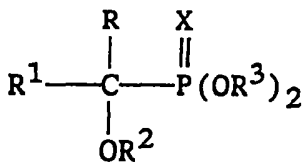
Doterajší stav techniky

Čo sa týka doterajšieho stavu techniky, sú estery kyseliny fosfónovej popisované v nemeckom patente DE-1 078 370, kde sa uvádza ich použitie ako insekticídnych látok.

Rovnako je z doterajšieho stavu techniky známy metrifonate, čo je antihelminticky pôsobiaca látka, u ktorej sa zistilo, že je vhodná na liečenie Alzheimerovej choroby (pozri patent Spojených štátov amerických č. 4 950 658). Predpokladá sa, že mechanizmus pôsobenia tejto látky je taký, že tento metrifonate sa pomaly prevedie na ester organofosforečnej kyseliny, dichlorvos a týmto spôsobom vyvoláva dlhodobú inhibíciu cholínesterázy. Pri ďalšom skúmaní tejto teórie bol navrhnutý butonát ako vhodný prekurzor tejto kombinácie metrifonate/dichlorvos (pozri publikácie B. R. Holmstedt a I. Nordren, Cholinergic Basis for Alzheimer Therapy (R. E. Becker a E. Giacobini, eds.), Birkhäuser, Boston, 155 – 161, 1991).

Podstata vynálezu

Podľa predmetného vynálezu boli celkom neočakávane zistené estery kyseliny fosfónovej všeobecného vzorca (I):



(I)

v ktorom:

R znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje až 6 atómov uhlíka a ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénov,

R^1 znamená vodík alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje až 6 atómov uhlíka,

R^2 znamená vodík alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, alkylkarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu alebo alkylsulfonylovú skupinu, ktorá obsahuje v každom z uvedených prípadov až 6 atómov uhlíka v alkylovej skupine alebo znamená alkyl- alebo dialkylamino-karbonylovú skupinu, ktoré obsahujú v každom z týchto prípadov až 4 atómy uhlíka v alkylových skupinách,

R^3 znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje až 6 atómov uhlíka a

X znamená atóm kyslíka alebo síry, avšak neznamená atóm kyslíka v prípade, keď R znamená trichlórmetylovú skupinu, R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená atóm vodíka alebo propylkarbonylovú skupinu,

a soli odvodené od týchto zlúčenín a ich izoméry, ktoré je možné použiť na liečenie a prevenciu funkčných porúch mozgu a depresií bez toho, aby bolo nutné ich nejakým spôsobom prevádzať na cholínesterázové inhibítory.

Tieto zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa predmetného vynálezu sú hlavne vhodné na liečenie a na prevenciu kognitívnych a afektívnych (alebo emočných) ochorení a hlavne sú vhodné na liečenie senilnej alebo presenilnej demencie, demencie Alzheimerovho typu, demencie súvisiacej s AIDS, kognitívnych deficitov pri Parkinsonovej chorobe a Huntingtonovej chorobe alebo funkčných porúch mozgu ako výsledok infarktu, multi – infarktovej demencie (MID), primárnej degeneratívnej demencie (PDP) a iných ďalších foriem demencie a rovnako sú tieto zlúčeniny vhodné na liečenie depresií.

Tieto zlúčeniny sú vhodné na liečenie funkčných porúch mozgu u starších ľudí organického mozgového syndrómu (OBS) a zhoršenia pamäti spojeného s vekom (AAMI).

Uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa predmetného vynálezu sú mimoriadne vhodné na liečenie a prevenciu senilnej a presenilnej demencie a demencie Alzheimerovho typu.

Hlavne vhodné na liečenie a prevenciu kognitívnych a afektívnych (emočných) porúch sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorom:

R znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu až 4 atómy uhlíka alebo trifluórmetylovú skupinu, trichlórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, 1,1-dichlóretylovú skupinu, dichlórmetylovú skupinu, fluórmetylovú skupinu, chlórmetylovú skupinu, dichlórfluórmetylovú skupinu, difluórchlórmetylovú skupinu alebo znamená zvyšok vzorca $-CCl_2CH_2Cl$ (1,1,2-trichlóretylová skupina),

R^1 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu až 4 atómy uhlíka,

R^2 znamená atóm vodíka alebo znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu až 4 atómy uhlíka, alkylkarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu alebo alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo znamená alkylovú skupinu alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu, ktoré každá jednotlivo obsahujú v alkylových skupinách až 3 atómy uhlíka,

R^3 znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu až 3 atómy uhlíka a

X znamená atóm kyslíka alebo síry, avšak neznamená atóm kyslíka v prípade, kedy R znamená trichlórmetylovú skupinu, R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená atóm vodíka alebo propylkarbonylovú skupinu,

a ich soli a izoméry.

Hlavne výhodné na liečenie a prevenciu kognitívnych a afektívnych (emočných) porúch sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom

R znamená metylovú skupinu, terc.-butylovú skupinu, 1,1-dichlóretylovú skupinu, chlórmetylovú skupinu, dichlórmetylovú skupinu, trichlórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, dichlórfluórmetylovú skupinu, difluórchlórmetylovú skupinu alebo znamená zvyšok vzorca $-CCl_2CH_2Cl$ (1,1,2-trichlóretylová skupina),

R^1 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

R^2 znamená atóm vodíka alebo znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu, metylkarbonylovú skupinu, etylkarbonylovú skupinu, propylkarbonylovú skupinu, terc.-butylkarbonylovú skupinu, metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu, propoxykarbonylovú skupinu, terc.-butoxykarbonylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu, etylsulfonylovú skupinu, propylsulfonylovú skupinu, metylaminokarbonylovú skupinu, dimetylaminokarbonylovú skupinu alebo propylaminokarbonylovú skupinu,

R^3 znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu alebo propylovú skupinu a

X znamená atóm kyslíka alebo síry, avšak neznamená atóm kyslíka v prípade, kedy R znamená trichlórmetylovú skupinu a R^1 znamená atóm vodíka alebo propylkarbonylovú skupinu,

a ich soli a izoméry.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu môžu existovať v stereoizomérnych formách, ktoré sú buď vo forme svojich obrazov alebo zrkadlových obrazov (enantioméry) alebo nie sú vo forme svojich obrazov alebo zrkadlových obrazov (diastereoizoméry). Do rozsahu predmetného vynálezu patria ako enantioméry, tak diastereoizoméry a zodpovedajúce zmesi týchto látok. Ako racemické formy, tak diastereomérne formy je možné oddeliť metódami, ktoré sú bežne z doterajšieho stavu techniky známe, a tým získať stereoizomérne homogénne zložky.

Predmetný vynález sa týka hlavne nasledujúcich zlúčenín:

dimetylester kyseliny (1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-etánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-acetyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-etoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-etylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-etylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (2,2-dichlór-1-hydroxypropán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,3-trichlórpropán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trimetyletán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxy-2,2,2-trimetyletán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxy-2,2,2-trimetyletán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-etánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-etánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-acetyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-acetyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán) tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán) tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-etoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-etoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej.

Vynález sa rovnako týka použitia nasledujúcich zlúčenín, ktoré sú z doterajšieho stavu techniky známe:

	Literárny odkaz
dimetylester kyseliny (1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej	1
dimetylester kyseliny 1-hydroxyetán-fosfónovej	2
dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxyetán)fosfónovej	3
dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxyetán)fosfónovej	3
dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej	4
dimetylester kyseliny (1-etylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán) fosfónovej	1
dimetylester kyseliny (1-hydroxy-1-metyletán)fosfónovej	2
dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej	5

1 Dakl. Bolg. Akad. Nauk 1979, 32, 1357 – 1360

2 Sbornik Statei Obshchei Khim., Akad. Nauk, S.S.S.R., 1953, 1, 393 – 397

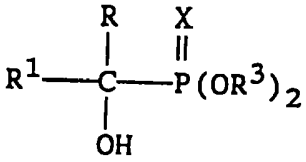
3 Tetrahedron: Assymetry 1993, 4, 109 – 120

4 DE 2 512 375

5 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1994, 1180

Nové zlúčeniny podľa predmetného vynálezu a známe zlúčeniny všeobecného vzorca (I), použité podľa predmetného vynálezu pre vyššie uvedené účely, sa pripravia

- reakciou esteru 1-hydroxyfosfónovej kyseliny všeobecného vzorca (II):



(II)

bežne známym spôsobom s halogénovou zlúčeninou všeobecného vzorca (III):

$$Hal — R^2 \qquad (III)$$

prípadne v prítomnosti činidla na viazanie kyseliny alebo prípadne vo forme soli s alkalickým kovom, soli s kovom alkalickej zeminy alebo amónnej soli a prípadne v prítomnosti rozpúšťadla alebo v prípade, keď R^2 znamená alkylkarbonylovú skupinu, alternatívne reakciou s anhydridom karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (IV):

$$R^2 — O — R^2 \qquad (IV)$$

prípadne v prítomnosti katalytického množstva minerálnej kyseliny,

- a v prípade enantiomérne čistých hydroxylových zlúčenín sa racemáty oddelia stĺpcovou chromatografickou metódou opísanou napríklad vo zverejnenej medzinárodnej patentovej prihláške WO 93/24130 alebo inou bežne známou metódou,
- a v prípade acylovaných zlúčenín sa použijú hydroxylové zlúčeniny, ktoré sú už enantiomérne čisté.

Východiskové zlúčeniny všeobecných vzorcov (II), (III) a (IV) predstavujú všeobecne známe zlúčeniny alebo je možné tieto zlúčeniny pripraviť bežne známymi metódami.

Postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), pri ktorom sa používa reakcia s halogénovými zlúčeninami všeobecného vzorca (III), sa vo výhodnom uskutočnení podľa vynálezu vykonáva za použitia rozpúšťadiel. Vhodnými rozpúšťadlami sú v skutočnosti všetky inertné organické rozpúšťadlá. Medzi tieto rozpúšťadlá použité na výhodné uskutočnenie patria alifatické a aromatické uhľovodíky, prípadne halogénované uhľovodíky, ako je napríklad pentán, hexán, heptán, cyklohexán, petroléter, benzín, ligroín, benzén, toluén, xylén, metylénchlorid, etylénchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, chlórbenzén a o-dichlórbenzén, étery, ako je napríklad dietyléter a dibutyléter, glykoldimetyléter a diglykoldimetyléter, tetrahydrofurán a dioxán, ďalej ketóny, ako je napríklad acetón, metyletylketón, metylizopropylketón a metylizobutylketón, ďalej estery, ako je napríklad metylester kyseliny octovej a etylester kyseliny octovej, ďalej nitrilové zlúčeniny, ako je napríklad acetonitril a propionitril, ďalej amidy, ako je napríklad dimetylformamid, dimetylacetamid a N-metylpyrolidón a taktiež dimetylsulfoxid, tetrametylénsulfón a triamid kyseliny hexametylfosforečnej.

Vyššie uvedené činidlá na viazanie kyselín, ktoré sa môžu použiť pre vyššie uvedené reakcie, môžu byť látky, ktoré sa používajú ako akceptory kyselín, čiže látky vychytávajúce kyselinu. Na vhodné uskutočnenie podľa predmetného vynálezu je možné použiť hydridy alkalických kovov a hydridy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydrid lítny, hydrid sodný, hydrid draselný a hydrid vápenatý, ďalej hydroxidy alkalických kovov a hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid lítny, hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid vápenatý, ďalej uhličitany a hydrogénuhličitany alkalických kovov a kovov alkalických zemín ako je napríklad uhličitan sodný a uhličitan draselný a ďalej hydrogénuhličitan sodný a hydrogénuhličitan draselný a taktiež uhličitan vápenatý, ďalej acetáty alkalických kovov, ako je napríklad acetát sodný a acetát draselný, alkoholáty alkalických kovov, ako je napríklad terc.-butylát sodný a terc.-butylát draselný a okrem toho dusíkaté zlúčeniny, ako je napríklad trimetylamín, trietylamín, tripropylamín, tributylamín, etyldiizopropylamín, etyldicyklohexylamín, N,N-dimetylbenzylamín, N,N-dimetylanilín, pyridín, 2-metylpyridín, 3-metylpyridín, 4-metylpyridín, 2,4-dimetylpyridín, 2,6-

dimetylpyridín, 2,6-dimetylpyridín, 2-etylpyridín, 4-pyridín a 5-etyl-2-metylpyridín, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]-non-5-én (DBN), 1,8-diazabicyklo[5,4,0] undec-7-én (DBU) a 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktán (DABCO).

Použitá reakčná teplota sa môže pohybovať v relatívne širokom rozmedzí. Všeobecne je možné uviesť, že sa táto teplota pohybuje v rozmedzí od 0 °C do 100 °C a pre výhodne uskutočnenie sa táto teplota pohybuje v rozmedzí od 10 °C do 80 °C.

Tento postup sa podľa vynálezu zvyčajne vykonáva za normálneho tlaku. Avšak rovnako je možné postupovať tak, že sa použije tlak vyšší alebo nižší ako je tlak atmosférický.

Pri uskutočňovaní tohto postupu podľa vynálezu sa v jednotlivých prípadoch požadované východiskové látky zvyčajne používajú v ekvimolárnych množstvách. Avšak rovnako je možné použiť jednu alebo dve zložky v jednotlivých prípadoch v relatívnom prebytkovom množstve. Táto reakcia sa zvyčajne vykonáva vo vhodnom rozpúšťadle v prítomnosti látky na viazanie kyseliny (kyselinového akceptora), pričom sa táto reakčná zmes premiešava počas niekoľkých hodín pri teplote potrebnej v každom jednotlivom prípade. Pracovný proces je možné v každom jednotlivom prípade vykonať za použitia zvyčajných metód (pozri napríklad nasledujúce konkrétne príklady vyhotovenia).

Vyššie uvedený postup prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I) reakciou, pri ktorej sa používa anhydrid karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (IV), je možné uskutočniť bez použitia rozpúšťadla. Ako katalyzátor je možné použiť všetky bežne používané minerálne kyseliny. Ako príklad týchto výhodných kyselín je možné uviesť kyselinu sírovú, kyselinu chlorovodíkovú a kyselinu fosforečnú. Tieto kyseliny sa používajú v množstve v rozmedzí od 0,001 mólového % do 10 mólových %.

Zlúčeniny podľa predmetného vynálezu sa zvyčajne získavajú vo forme oleja, ktorý nie je možné destilovať v niektorých prípadoch bez rozkladu, avšak ktorý je možné zbaviť zvyškov prchavých zložiek tzv. "počiatočnou" destiláciou, to znamená, že sa tieto zlúčeniny zahrievajú pri mierne zvýšených teplotách relatívne dlhý čas za zníženého tlaku a výsledkom tohto spracovávania je vyčistenie týchto zlúčenín. Uvedené zlúčeniny je možné charakterizovať ich indexom lomu. Kryštalické látky sú charakterizované ich teplotou topenia.

Účinnosť esterov kyseliny fosfónovej podľa predmetného vynálezu na liečenie a prevenciu kognitívnych porúch bola demonštrovaná pomocou testu založenom na priestorovej pamäti (alebo priestorovej orientácii). Pri uskutočňovaní tohto testu, ktorý bol pôvodne popísaný Morrisom (pozri publikácia: R. G. M. Morris, J. Neurosci. Methods 11: 47 - 60, 1984) boli krysy prinútené naučiť sa lokalizovať plató, ktoré nebolo viditeľné, avšak ktoré znamenalo jediné východisko z nádrže naplnenej vodou. Pri uskutočňovaní tohto testu najprv tieto zvieratá (mladí, dospelí samčekovia s vekom približne 3 mesiace) prekonali štyri tréningové cykly za deň, čo bolo uskutočnené počas periódy troch dní. Pri týchto tréningových cykloch sa zisťovala latenčná perióda predtým, ako tieto zvieratá objavili plató, a skrytá vzdialenosť. V priebehu vykonávania týchto tréningových cyklov sa skracovala nielen latenčná perióda, ale i preplávaná vzdialenosť, čo bol výsledok adaptovania sa krýs na danú situáciu a stratégia na priestorovú lokalizáciu miesta určenia (čiže dosahovaného cieľa). Zlepšujúca sa kognitívna (alebo rozpoznávacia) aktivita bola v prípade testovaných zlúčenín preukázaná skracujúcim sa intervalom, požadovaným pre tento proces učenia, to znamená, že sa krivka procesu učenia stávala strmšia. Testované látky sa podávali raz denne (60 minút pred prvým tréningovým cyklom). Kontrolným zvieratám sa podávalo zodpovedajúce množstvo vehikula.

Na konci tréningovej fázy, to znamená po skončení dvanástich tréningových cyklov, bolo plató z vody odstránené a potom sa vykonal ďalší test na plávanie, pričom cieľom tohto testu bolo zistiť, či testované zvieratá hľadajú toto plató vo vopred definovanom malom priestore obklopujúcom tréningové miesto, v ktorom bolo umiestnené plató (tzv. retenčný test).

Aktivita niektorých testovaných zlúčenín, čo sa týka procesu učenia a procesu zapamätania podnetu, sa zisťovala na teste označovanom „Active Avoidance Test„, teda teste aktívneho vyhýbania sa nepríjemnému stimulu. Pri uskutočňovaní tohto testu na motivovanú averziu boli krysy prinútené sa naučiť premiestniť sa na druhú stranu boxu, ktorý pozostával z dvoch komôr (Coulbourn Instruments), len čo bol aktivovaný podmienený stimul. Tento podmienený stimul pozostával z dvoch súčasne vykonávaných signálov, a síce zaznenia akustického signálu a rozsvietenia malého svetelného signálu. V prípade, keď krysa neopustila komoru tohto boxu v intervale 6 sekúnd po začiatku tohto stimulu, bol aplikovaný mierny elektrický šok (0,5 mA) prostredníctvom mriežky zabudovanej do dna tohto boxu. Bolo vykonaných

20 testov na podmienený stimul každý deň v dvoch po sebe idúcich dňoch, pričom sa sledovala a zaznamenávala schopnosť osvojiť si aktívne správanie, pri ktorom sa zvieratá vyhli nepríjemnému stimulu. Jednotlivé testy boli navzájom oddelené rôznymi prestávkami, ktoré trvali 20 až 60 sekúnd. Zvýšenie počtu správnych reakcií na vyhnutie sa nepríjemnému stimulu počas priebehu tréningového procesu sa použilo ako kritérium aktivity v procese učenia u týchto zvierat.

Na zaznamenanie účinkov testovaných látok na pamäťové schopnosti boli týmto dospelým samčekom krýs podávané testované látky 30 minút pred vykonaním prvého testu, pričom kontrolným zvieratám sa podávali zodpovedajúce množstvá vehikula.

Výsledky testov ukazujú, že vyššie uvedené zlúčeniny podľa predmetného vynálezu majú priaznivý účinok na schopnosť učenia zvierat a uchovávanie si podnetu, ktorý sa naučili. V prípade zlúčenín je podľa predmetného vynálezu výhodné, že tieto zlúčeniny nevyvolávajú žiadnu inhibíciu cholínesterázovej aktivity v mozgu v rozsahu dávkovaného množstva, pri ktorom sa dosahuje táto účinnosť. Táto skutočnosť sa potom prejavuje v zlepšenej tolerancii v porovnaní s procholínergnými referenčnými látkami, ako sú napríklad tetrahydroaminoakridín, fyzostigmín alebo metrifonát. Tieto vyššie uvedené estery kyseliny fosfónovej možno teda použiť ako na terapeutické, tak preventívne liečenie kognitívnych porúch všeobecne, a hlavne na liečenie demencie Alzheimerovho typu.

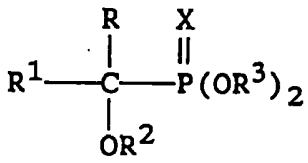
Účinnosť esterov kyseliny fosfónovej podľa predmetného vynálezu pri liečení a prevencii afektívnych (alebo emočných) porúch bola demonštrovaná pomocou testu „Rat Forced Swimming Test„ alebo testu, pri ktorom boli krysy nútené plávať. Tento model správania bol prvýkrát popísaný Porsoltom a kol. (pozri publikácia R. D. Porsolt, M. Le Pichon, M. Jalfre, Nature 266: 730 – 732, 1977), pričom v súčasnej dobe je tento test široko využívaným screeningovým modelom na skúmanie nových antidepresív. Tento test je založený na skúsenosti, že krysy zostávajú v nehybnom stave, ak sa vyskytnú v krízovej situácii („behaviorálne zúfalstvo„). Pri predbežne uskutočňovanom teste boli mladé vzrastlé krysy (vek 3 až 4 týždne) umiestnené individuálne do sklenených valcov (s výškou 40 cm a s priemerom 20 cm), ktoré boli naplnené vodou do úrovne 15 cm počas 20 minút. Po 24 hodinách tohto predbežného testu boli tieto zvieratá znova umiestnené do týchto valcov, pričom sa

zaznamenala doba ich nehybnosti v intervale 5 minút. Tieto vyššie uvedené estery kyseliny fosfónovej boli podávané v intervale medzi uvedenými dvoma testami na plávanie. Kontrolným zvieratám bolo podávané vehikulum.

Podobne ako je to u klinicky aktívnych antidepresiách, popísaných v literatúre, bolo v prípade vyššie uvedených esterov kyseliny fosfónovej zaznamenané skrátenie doby nehybnosti, čo je výsledkom aktivácie správania. Vzhľadom k vyššie uvedeným výsledkom je možné konštatovať, že tieto predmetné zlúčeniny podľa vynálezu sú rovnako vhodné na liečenie afektívnych (alebo emočných) porúch a hlavne na liečenie depresií.

Čo sa týka tohto zlepšenia kognitívnych schopností dosahovaných pri použití týchto antidepresív, je potrebné poznamenať, že účinok týchto antidepresív nie je možné vysvetľovať inhibíciou cholínesterázy.

Výsledky biologických testov boli vykonané so zlúčeninou všeobecného vzorca:



(I)

podľa predmetného vynálezu, pričom získané výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 1, kde je rovnako uvedený význam jednotlivých substituentov.

Tabuľka 1

Číslo	R^1	R	R^2	R^3	X	
1	-H	$-CCl_3$	-H	$-CH_3$	O	metrifonate (referenčná látka)
2	-H	$-CCl_3$	$-COC_3H_7$-n	$-CH_3$	O	butonate (referenčná látka
3	-H	$-CCl_3$	$-SO_2-CH_3$	$-CH_3$	O	
4	-H	$-CCl_3$	$-COCH_3$	$-CH_3$	O	
5	-H	$-CH_3$	-H	$-CH_3$	O	
6	-H	$-CCl_3$	-H	$-CH_3$	S	
7	-H	$-CCl_3$	$-SO_2CH_3$	$-CH_3$	S	
8	-H	$-CCl_3$	$-COCH_3$	$-CH_3$	S	

Tabuľka 1 (pokračovanie)

Číslo	ED_{50} orálne podávanie Test na prinútenie krýs plávať	Aktívna dávka perorálne podávanie, "Morrisov" test (MM) Test na aktívne vyhynutie s podnetu (AA)
1	2,3 mg/kg	MM 10 - 30 mg/kg AA 12,5 - 25 mg/kg
2	1,7 mg/kg	MM 1 - 3 mg/kg
3	4,3 mg/kg	MM 3 mg/kg
4	0,03 mg/kg	MM 0,03 - 0,1 mg/kg
5	0,8 mg/kg	MM 3 mg/kg
6	0,9 mg/kg	AA 1 až 3 mg/kg
7	2,1 mg/kg	AA 3 - 10 mg/kg
8	0,05 mg/kg	AA 0,05 mg/kg

Účinnosť dimetyl-(1-hydroxy-2,2,2-trimetyletán)fosfonátu a jeho enantiomérov bola testovaná pomocou nasledujúceho experimentu.

Podľa tohto experimentu boli použité myši veku 6 až 8 týždňov (s hmotnosťou približne 22 až 28 g) získaných od Harlan – Sprague – Dawley Inc. (Indianapolis, Indiana, USA). Podľa tohto testu sa použilo 8 zvierat, ktoré boli umiestnené spoločne do klietky, pričom mali voľný prístup k potrave a vode.

Tento „Morris Maze„ test bol vykonávaný v krushovej, galvanizovanej oceľovej nádrži, ktorá bola natretá na bielo (horná časť bola otvorená) a priemer tejto nádoby bol 76 cm, pričom pri dne tejto nádrže bol umiestnený plastický držiakový systém na uchytenie výstupného plató, pričom tieto držiakové systémy boli namontované do všetkých štyroch kruhových segmentov s rovnakou veľkosťou. Pred uskutočnením tohto behaviorálneho testu bola táto nádrž naplnená vodou až do takej výšky, že plató vo výške 25 cm a bolo 1 cm pod povrchom vody, pričom táto voda bola vopred ohriata na teplotu 22 °C a okrem toho bola zakalená pridaním 0,9 kg sušeného prášku mlieka. Do testovacej komory bol okrem toho umiestnený rad pevne uchytených orientačných prvkov. Pri tomto teste boli hodnoty získané a vyhodnotené za použitia „Multiple Zone Distance Traveled„ programového softwaru od firmy Video-A Analytical System (Columbus Instruments International Corp., Columbus, Ohio, USA).

Po jednotýždennej aklimatizácii v priestore pre zvieratá mali myši príležitosť voľne plávať vo vyššie uvedenom oceľovom zásobníku (nebolo zabudované žiadne plató) počas 90 sekúnd. Po jednom až troch dňoch sa začal tréning na zvykanie podnetu, ktorý pozostával zo štyroch cyklov vykonaných v každom z troch nasledujúcich dní (celkom 12 cyklov). Pri uskutočňovaní týchto pokusov neboli podávané žiadne testované látky. Umiestnenie myší do určených kvadrantov, pričom v každom z nich bolo umiestnené plató, bolo vykonané náhodnou selekciou. Myši boli umiestnené do vody čelom k stene nádrže v jednom zo štyroch miest rovnomerne umiestnených okolo obvodu tejto „Morris Maze„ nádoby, pričom východisková pozícia sa menila u každej myši od jedného cyklu k ďalšiemu takým spôsobom, že v prípade každej myši sa začal test z každého zo štyroch východiskových miest raz denne. V každom z týchto tréningových cyklov mali myši k dispozícii interval 120 sekúnd, aby dosiahli cieľové plató. V prípade, že toto plató

nedosiahli v tomto stanovenom intervale, boli umiestnené na cieľové plató ručne. Interval, pri ktorom zvieratá zostávali na cieľovom plató medzi jednotlivými cyklami, bol 30 sekúnd.

Štvrtý deň bolo správanie zvierat pozorované pomocou skúškového cyklu počas 30 sekúnd, pri ktorom nebolo použité plató, pričom sa zaznamenával časový interval, po ktorý zvieratá pobudli v každom zo štyroch kvadrantov. Myšiam sa podávala testovaná látka alebo vehikulum počas 30 minút alebo počas jednej hodiny pred testovacím cyklom, pričom výber skupín myší na podanie vehikula a testovanej zlúčeniny bol vykonaný náhodne. Pri uskutočňovaní tohto testu sa dosiahla v prípade dimetyl-(1-hydroxy-2,2,2-trimetyletán)fosfonátu hodnota ED_{50} 0,1 až 1 mg/kg v prípade perorálneho podávania.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patria farmaceutické prostriedky obsahujúce vyššie uvedené zlúčeniny v účinnom množstve a rovnako i postup ich prípravy a použitie týchto zlúčenín na liečenie a prevenciu vyššie uvedených ochorení.

Tieto nové účinné zlúčeniny podľa predmetného vynálezu je možné previesť na vhodné formulácie, ako sú napríklad tabletky, povlečené tabletky, pilulky, granule, aerosoly, sirupy, emulzie, suspenzie a roztoky, pričom je možné použiť bežné metódy známe z doterajšieho stavu techniky a bežne používané inertné, netoxické farmaceuticky vhodné excipienty alebo rozpúšťadlá. Tieto terapeuticky účinné zlúčeniny je možné použiť v jednotlivých prípadoch v koncentrácii približne 0,5 až 90 % hmotnostných celkovej hmotnosti kompozície, to znamená v množstve, ktoré je dostatočné na dosiahnutie indikovaného dávkového rozmedzia.

Tieto formulácie je možné napríklad pripraviť kombinovaním účinných látok s rozpúšťadlami a/alebo excipientmi, prípadne za použitia emulgačných látok a/alebo dispergačných látok, pričom je rovnako možné použiť prípadne organické rozpúšťadlá ako pomocné rozpúšťadlá, v ktorých je napríklad voda použitá ako rozpúštadlo.

Podávanie týchto látok a formulácií je možné vykonávať zvyčajným spôsobom, pri výhodnom uskutočnení je možné toto podávanie vykonávať perorálne alebo parenterálne, a hlavne perlinguálne alebo intravenózne. Toto podávanie je možné rovnako vykonávať transdermálne, ako napríklad za použitia náplastí.

V prípade parenterálneho podávania roztokov, ktoré obsahujú účinné látky podľa predmetného vynálezu, je možné použiť vhodnú kvapalinu ako excipient.

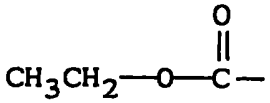
V prípade intravenózneho podávania sa ukázalo ako všeobecne výhodné aplikovať množstvo, ktoré sa pohybuje približne v rozmedzí od 0,001 mg/kg do 1 mg/kg telesnej hmotnosti, podľa ešte výhodnejšieho vyhotovenia v rozmedzí od približne 0,01 mg/kg do 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, kvôli dosiahnutiu efektívneho výsledku, a v prípade perorálneho podávania sa táto dávka pohybuje v rozmedzí od približne 0,01 mg/kg do 20 mg/kg telesnej hmotnosti a podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia v rozmedzí od 0,1 mg/kg do 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

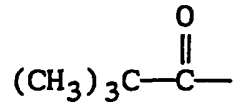
V určitých prípadoch môže byť však nevyhnutné použiť iné množstvá, ako sú vyššie uvedené rozmedzia, čo však závisí od telesnej hmotnosti a od typu zvoleného podávania, od individuálnej reakcie na aplikovaný liek a od typu použitia formulácie a časového intervalu, v ktorom sa aplikácia vykonáva. Takže v niektorých prípadoch môže byť dostatočné použiť menšie množstvo ako sú vyššie uvedené minimálne množstvá, pričom v iných prípadoch prichádza do úvahy nutnosť prekročenia i vyššie uvedených horných limitov. V prípade, že sa použijú vyššie množstvá, potom prichádza do úvahy odporučenie podávať tieto dávky ako niekoľko jednotlivých dávok za deň.

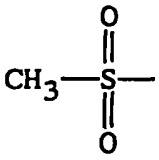
Príklady uskutočnenia vynálezu

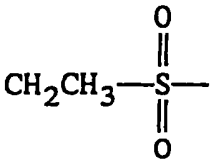
Nové estery kyseliny fosfónovej a postupy ich prípravy budú v ďalšom podrobnejšie popísané pomocou konkrétnych príkladov, ktoré sú však iba ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah tohto vynálezu.

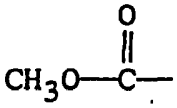
V týchto príkladoch budú použité skratky, ktoré majú nasledujúci význam:

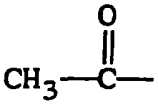
Eoc = 

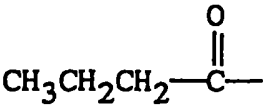
Piv = 

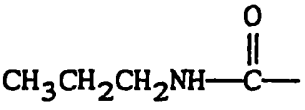
Ms = 

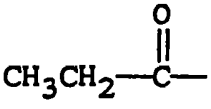
Es = 

Moc = 

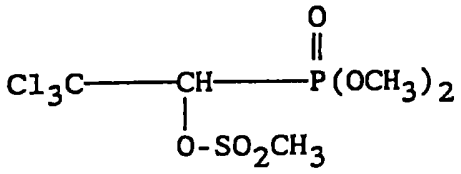
Ac = 

Butyryl = 

CONHPr = 

Propionyl = 

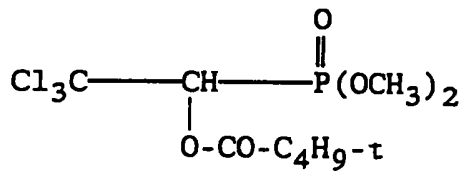
Príklad 1



Podľa tohto príkladu bolo použitých 6,3 g (čo je 0,055 mólu) chloridu kyseliny metánsulfónovej, pričom tento podiel bol pridaný po kvapkách za chladenia na teplotu 5 °C do zmesi obsahujúcej 12,87 g (čo je 0,05 mólu) dimetylesteru kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)-fosfónovej, 6 g (čo je 0,06 mólu) trietylamínu a 100 ml metylénchloridu a táto reakčná zmes bola potom v následnej fáze premiešavaná počas 18 hodín pri teplote miestnosti. Táto reakčná zmes sa potom dvakrát extrahovala, zakaždým 30 ml vody. Organická fáza bola oddelená, usušená síranom sodným a zbavená rozpúšťadla, čo bolo vykonané vo vákuu. Týmto postupom sa získalo 14,5 g (výťažok 86 % teoretickej hodnoty) dimetylesteru kyseliny (1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej vo forme bezfarebných kryštálikov.

Teplota topenia: 74 – 75 °C.

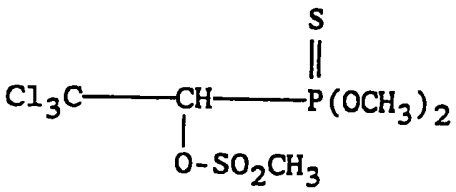
Príklad 2



Podľa tohto príkladu bola použitá reakčná zmes, ktorá obsahovala 13 g (čo je 0,05 mólu) dimetylesteru kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej, 60 ml toluénu, 9,5 g (0,05 mólu) anhydridu kyseliny pivalovej a 0,05 g koncentrovanej kyseliny sírovej, pričom táto reakčná zmes bola premiešavaná počas 15 hodín pri teplote 40 °C. V ďalšom postupe sa pridalo 50 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a miešanie tejto reakčnej zmesi sa potom vykonávalo tak dlho, kým neprestal vývoj oxidu uhličitého. Organická fáza bola potom oddelená,

usušená pomocou síranu sodného a skoncentrovaná vo vákuu. Získaný zvyšok sa spracoval chromatografickou metódou na silikagéli (ako elučné činidlo sa použila zmes petroléteru a acetónu v pomere 7 : 3). Podľa tohto postupu sa pripravilo 6,85 g (výťažok 40 % teoretickej hodnoty) dimetylesteru kyseliny (1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej vo forme bezfarebného oleja, ktorého index lomu bol: $n_D^{20} = 1,4655$.

Príklad 3

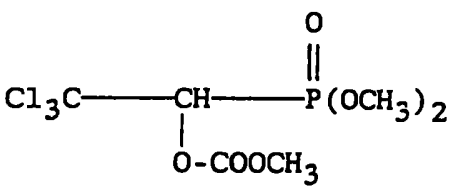


Podľa tohto príkladu sa použilo 2,3 g (čo je 0,02 mólu) chloridu metánsulfónovej kyseliny, pričom tento podiel sa pridával po kvapkách za chladenia na teplotu 5 °C do zmesi obsahujúcej 5,5 g (čo je 0,02 mólu) dimetylesteru kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej, 2,5 g (čo je 0,025 mólu) trietylamínu a 30 ml dietyléteru a táto reakčná zmes bola potom v následnej fáze premiešavaná počas 3 hodín pri teplote miestnosti. Takto získaná reakčná zmes sa potom dvakrát extrahovala, zakaždým 20 ml vody. Organická fáza bola oddelená, usušená síranom sodným a zbavená rozpúšťadla, čo bolo vykonané vo vákuu. Týmto postupom sa získalo 6,5 g (výťažok 92 % teoretickej hodnoty) dimetylesteru kyseliny (1-metán-sulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej vo forme bezfarebných kryštálikov.

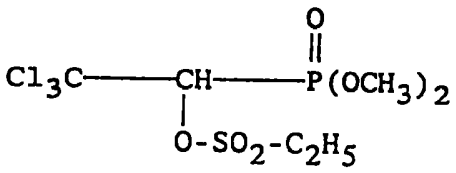
Teplota topenia: 47,5 – 50,5 °C.

V nasledujúcich príkladoch zlúčeniny boli pripravené analogickým spôsobom ako v príkladoch 1 až 3 nasledujúce zlúčeniny:

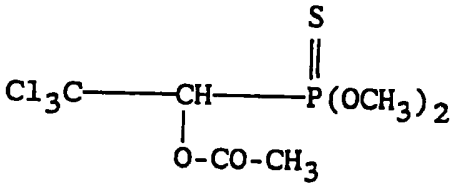
Príklad 4



Príklad 5

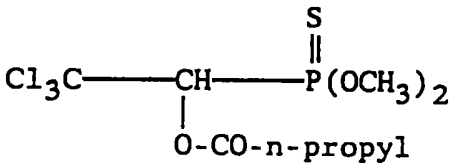


Príklad 6



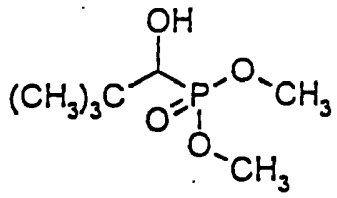
n_D^{20} = 1,5101 .

Príklad 7



n_D^{20} = 1,4958

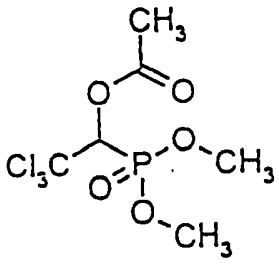
Príklad 8



Podľa tohto príkladu bol 1 mól trietylamínu pridaný k 1,05 mólu aldehydu kyseliny pivalovej a 1 mólu dimetylfosfitu za chladenia na ľadovom kúpeli. Takto získaná reakčná zmes bola potom premiešavaná počas noci pri teplote 25 °C a potom bola skoncentrovaná. Získaný zvyšok sa udržiaval pri teplote 40 °C počas noci za vysokého vákua.

n_D^{20} = 1,4485.

Príklady 9 a 10

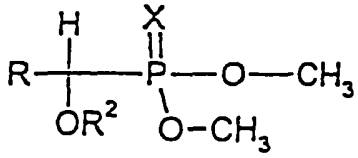


enantiomér

Pri tomto postupe sa 1 ml koncentrovanej kyseliny sírovej pridal k 1 mólu enantiomérne čistého dimetylesteru kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)-fosfónovej v 1 l anhydridu kyseliny octovej, pričom táto reakčná zmes sa potom zahrievala počas 2 hodín pri teplote 90 °C. Získaný produkt sa potom oddelil priamo z reakčnej zmesi destiláciou za použitia vákua dosiahnutého olejovým čerpadlom (teplota varu 95 – 100 °C, 15 Pa). Enantiomérna čistota bola zistená chirálnou plynovou chromatografiou (Lipodex 15).

Zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 2 boli pripravené analogickým spôsobom ako sú vyššie uvedené postupy.

Tabuľka 2



Príklad č.	R	R^2	X	Konfigurácia
11	CCl_3	Piv	O	R
12	CCl_3	Piv	O	S
13	CCl_3	Ms	O	R
14	CCl_3	Ms	O	S
15	CCl_3	Es	O	R
16	CCl_3	Es	O	S
17	CCl_3	Moc	O	R
18	CCl_3	Moc	O	S
19	CF_3	Ac	O	R
20	CF_3	Ac	O	S
21	CF_3	Ac	O	R/S
22	CF_3	Moc	O	R
23	CF_3	Moc	O	S
24	CF_3	Moc	O	R/S
25	CF_3	Butyryl	O	R
26	CF_3	Butyryl	O	S
27	CF_3	Butyryl	O	R/S
28	CF_3	Ms	O	R
29	CF_3	Ms	O	S
30	CF_3	Ms	O	R/S
31	CF_3	$CONMe_2$	O	R/S
32	CF_3	$CONMe_2$	O	R
33	CF_3	$CONMe_2$	O	S
34	CF_3	CONHPr	O	R/S
35	CF_3	CONHPr	O	R
36	CF_3	CONHPr	O	S
37	CCl_3	Ac	S	R

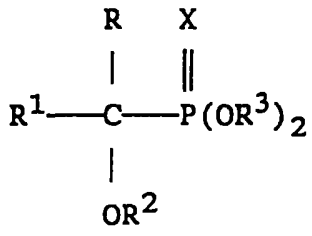
Tabuľka 2 (pokračovanie)

Príklad č.	R	R^3	X	Konfigurácia
38	CCl_3	Ac	S	S
39	CCl_3	Moc	S	R/S
40	CCl_3	Moc	S	R
41	CCl_3	Moc	S	S
42	CCl_3	$CONMe_2$	S	R/S
43	CCl_3	$CONMe_2$	S	R
44	CCl_3	$CONMe_2$	S	S
45	CF_3	H	S	R/S
46	CF_3	H	S	R
47	CF_3	H	S	S
48	CCl_3	CONHPr	S	R/S
49	CCl_3	CONHPr	S	R
50	CCl_3	CONHPr	S	S
51	CCl_3	Ms	S	R
52	CCl_3	Ms	S	S
53	CCl_3	Butyryl	S	R
54	CCl_3	Butyryl	S	S
55	CCl_3	Piv	S	R/S
56	CCl_3	Piv	S	R
57	CCl_3	Piv	S	S
58	CCl_3	Eoc	S	R/S
59	CCl_3	Eoc	S	R
60	CCl_3	Eoc	S	S
61	CCl_3	H	S	R
62	CCl_3	H	S	S
63	CF_3	H	O	R
64	CF_3	H	O	S
65	CCl_3	Propionyl	O	R
66	CCl_3	Propionyl	O	S
67	CH_2CCl_3	H	O	
68	CH_2ClCCl_3	H	O	
69	$(CH_3)_3C$	H	O	R
70	$(CH_3)_3C$	H	O	S

(R/S) = Racemát

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I):



(I)

v ktorom:

R znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje až 6 atómov uhlíka a ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami halogénov,

R^1 znamená vodík alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje až 6 atómov uhlíka,

R^2 znamená vodík alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, alkylkarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu alebo alkylsulfonylovú skupinu, ktorá obsahuje v každom z uvedených prípadov až 6 atómov uhlíka v alkylovej skupine alebo znamená alkyl- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu, ktoré obsahujú v každom z týchto prípadov až 4 atómy uhlíka v alkylových skupinách,

R^3 znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje až 6 atómov uhlíka, pričom tieto skupiny môžu byť rovnaké alebo rozdielne, a

X znamená atóm kyslíka alebo síry, avšak neznamená atóm kyslíka v prípade, kedy R znamená trichlórmetylovú skupinu, R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená atóm vodíka alebo propylkarbonylovú skupinu,

a ich soli a izoméry na terapeutické použitie.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, v ktorých:

R znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu až 4 atómy uhlíka alebo trifluórmetylovú skupinu, trichlórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu, 1,1-dichlóretylovú skupinu, dichlórmetylovú skupinu, fluórmetylovú skupinu, chlórmetylovú skupinu, dichlórfluórmetylovú skupinu, difluórchlórmetylovú skupinu alebo znamená zvyšok vzorca $-CCl_2CH_2Cl$ (1,1,2-trichlóretylová skupina),

R^1 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu až 4 atómy uhlíka,

R^2 znamená atóm vodíka alebo znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, alkylkarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu alebo alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti alebo znamená alkylovú skupinu alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu, ktoré každá jednotlivo obsahujú v alkylových skupinách až 3 atómy uhlíka,

R^3 znamená alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu až 3 atómy uhlíka, pričom tieto skupiny môžu byť rovnaké alebo rôzne,

X znamená atóm kyslíka alebo síry, avšak neznamená atóm kyslíka v prípade, kedy R znamená trichlórmetylovú skupinu, R^1 znamená atóm vodíka a R^2 znamená atóm vodíka alebo propylkarbonylovú skupinu,

a ich soli a izoméry na terapeutické použitie.

3. Zlúčeniny podľa nároku 1, v ktorých:

R znamená metylovú skupinu, terc.-butylovú skupinu, 1,1-dichlóretylovú skupinu, chlórmetylovú skupinu, dichlórmetylovú skupinu, trichlórmetylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, dichlórfluórmetylovú skupinu, difluórchlórmetylovú skupinu alebo znamená zvyšok vzorca $-CCl_2CH_2Cl$ (1,1,2-trichlóretylová skupina),

R^1 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

R^2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu, etylovú skupinu, metylkarbonylovú skupinu, etylkarbonylovú skupinu, propylkarbonylovú skupinu, terc.-butylkarbonylovú skupinu, metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu, propoxykarbonylovú skupinu, terc.-butoxykarbonylovú skupinu,

metylsulfonylovú skupinu, etylsulfonylovú skupinu, propylsulfonylovú skupinu, metylaminokarbonylovú skupinu, dimetylaminokarbonylovú skupinu alebo propylaminokarbonylovú skupinu,

R^3 znamená metylovú skupinu, etylovú skupinu alebo propylovú skupinu a

X znamená atóm kyslíka alebo síry, avšak neznamená atóm kyslíka v prípade, kedy R znamená trichlórmetylovú skupinu a R^1 znamená atóm vodíka alebo propylkarbonylovú skupinu,

a ich soli a izoméry na terapeutické použitie.

4. Zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 3, v ktorých:

R znamená metylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo terc.-butylovú skupinu,

R^1 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

R^2 znamená atóm vodíka,

R^3 znamená metylovú skupinu a

X znamená atóm kyslíka,

a ich soli a izoméry na terapeutické použitie.

5. Liečivo obsahujúce prinajmenšom jeden ester fosfónovej kyseliny podľa nároku 1 až 4, a rovnako tak vhodné formulačné pomocné látky.

6. Liečivo podľa nároku 5, určené na liečenie a prevenciu funkčných porúch mozgu a depresií.

7. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 až 4 na prípravu liečiva.

8. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 4 na prípravu liečiva na liečenie a prevenciu funkčných porúch mozgu a depresií.

9. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré sú vybrané zo skupiny zahrňujúcej:

dimetylester kyseliny (1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-etánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-acetyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-etoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-etylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-etylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (2,2-dichlór-1-hydroxypropán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,3-trichlórpropán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trimetyletán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxy-2,2,2-trimetyletán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxy-2,2,2-trimetyletán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-etánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-etánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-acetyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-acetyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán) tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-dimetylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán) tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-propylaminokarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-metánsulfonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-propylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-terc.-butylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-etoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-etoxykarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej.

10. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), vybrané zo skupiny zahrňujúcej:

dimetylester kyseliny (1-acetyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny 1-hydroxyetánfosfónovej,

dimetylester kyseliny (R)-(1-hydroxyetán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (S)-(1-hydroxyetán)fosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trifluóretán)fosfónovej,

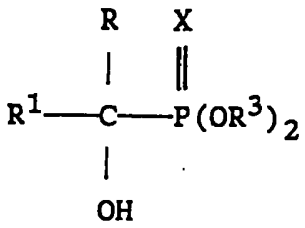
dimetylester kyseliny (1-hydroxy-2,2,2-trichlóretán)tiofosfónovej,

dimetylester kyseliny (1-etylkarbonyloxy-2,2,2-trichlóretán)fosfónovej a

dimetylester kyseliny (1-hydroxy-1-metyletán)fosfónovej

pre terapeutické použitie. ***

11. Spôsob prípravy esterov kyseliny fosfónovej podľa nárokov 1, 2, 3, 4, 9 alebo 10, **vyznačujúci sa tým**, že sa ester 1-hydroxyfosfónovej kyseliny všeobecného vzorca (II):



(II)

uvedie do reakcie bežne známym spôsobom s halogénovou zlúčeninou všeobecného vzorca (III):

$$Hal — R^2 \qquad (III)$$

prípadne v prítomnosti činidla na viazanie kyseliny alebo prípadne vo forme soli s alkalickým kovom, soli s kovom alkalickej zeminy alebo amónnej soli a prípadne v prítomnosti rozpúšťadla alebo v prípade, keď R^2 znamená alkylkarbonylovú skupinu, alternatívne reakciou s anhydridom karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (IV):

$$R^2 — O — R^2 \qquad (IV)$$

prípadne v prítomnosti katalytického množstva minerálnej kyseliny.

12. Spôsob podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, že ako činidlá na viazanie kyseliny sa použijú bázické zlúčeniny dusíka.