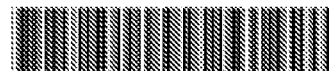




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21)



HR P990042A A2

HR P990042A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁶: A 61 K 31/40
A 61 K 31/445
A 61 K 31/42, A 61 K 31/535

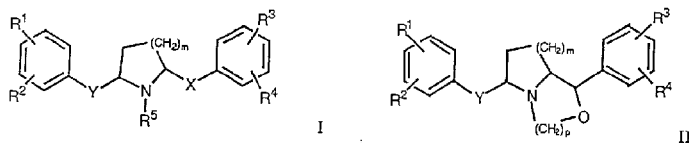
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 09.02.1999.
(41)(43) Datum objave prijave patenta: 29.02.2000.

(30) Podaci o pravu prvenstva: EP 10.02.1998. 98102246.0

(71) Podnositelj prijave: F. Hoffmann - La Roche AG., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
(72) Izumitelji: Alexander Alanine, 5 Rue d'Altkirch, 68400 Riedisheim, FR
Bernd Büttelmann, 14 Amstelweg, 79650 Schopfheim, DE
Marie-Paule Heitz Neidhart, 9 Rue du Steinler, 68220 Hagenthal le Bas, FR
Emmanuel Pinard, 7, rue de Pujo, 68480 Lindsdorf, FR
Rene Wyler, 168 Brandschenkestrasse, 8002 Zürich, CH
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: DERIVATI PIROLIDINA I PIPERIDINA

(57) Sažetak: Predloženi izum odnosi se na upotrebu derivata pirolidina i piperidina općih formula



u kojoj

R¹ i R² međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, hidroksi, halogen, -CONH₂ ili -C(O)O-niži alkil; ili uzeti zajedno tvore -O-CH₂-O-;

R³ i R⁴ međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, benziloksi, halogen, hidroksi, -CONH₂ ili -SCH₃; ili uzeti zajedno tvore -O-CH₂-O-;

R⁵ je vodik ili niži alkil;

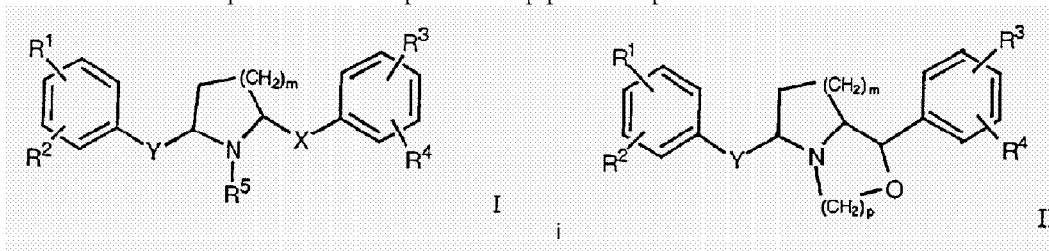
X i Y međusobno neovisno predstavljaju -CH(OH)-, -(CH₂)_n-, -C(O)- ili CH(niži alkoksi)-; i

m, n i p predstavljaju 1 ili 2;

i njihovih farmaceutski prihvatljivih adicijskih soli za liječenje bolesti uzrokovanih prekomjernom aktivacijom podtipova NMDA receptora.

HR P990042A A2

Predloženi izum odnosi se na upotrebu derivata pirolidina i piperidina općih formula



u kojoj

R^1 i R^2 međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, hidroksi, halogen, $-\text{CONH}_2$ ili $-\text{C(O)O-}$ niži alkil; ili uzeti zajedno tvore $-\text{O-CH}_2-\text{O}-$;

R^3 i R^4 međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, benziloksi, halogen, hidroksi, $-\text{CONH}_2$ ili $-\text{SCH}_3$; ili uzeti zajedno tvore $-\text{O-CH}_2-\text{O}-$;

R^5 je vodik ili niži alkil;

X i Y međusobno neovisno predstavljaju $-\text{CH(OH)-}$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C(O)-}$ ili $-\text{CH(niži alkoksi)-}$; i

m, n i p predstavljaju 1 ili 2;

i njihovih farmaceutski prihvatljivih adicijskih soli za liječenje bolesti uzrokovanih prekomjernom aktivacijom podtipova NMDA receptora.

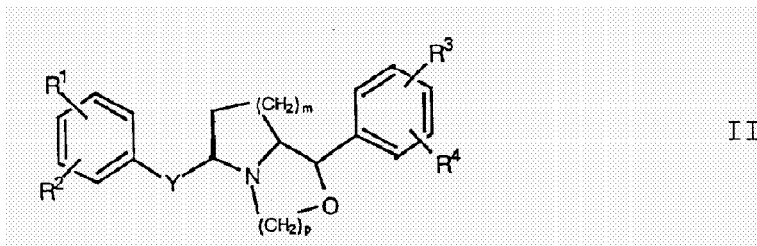
Spojevi formule I i njihove soli su poznati spojevi. Opisano je da su oni aktivni u liječenju slijedećih bolesti:

- oftamoloških bolesti uzrokovanih povišenim intraokularnim tlakom, kao što je glaukom (US 4,558,066),
- kardiovaskularnih bolesti (EP 114 758, US 4,548,951 i EP 115 413),
- hipertenzije, srčane aritmije i vazalne kongesije (EP 71 399),
- hipertenzije, srčane aritmije i alergijskih bolesti (EP 50 370), i
- bronhidilatacijsko djelovanja (US 3,941,796).

Sada je iznenađujuće pronađeno da su spojevi predloženog izuma selektivni blokatori podtipa NMDA (N-metil-D-aspartat)-receptora, koji imaju ključnu funkciju u moduliranju neuronske aktivnosti i plastičnosti, koja im daje ključnu ulogu u posredničkim procesima koji se odvijaju u pozadini razvoja središnjeg nervnog sistema uključiv učenje, te stvaranje i funkciju pamćenja.

Pod patološkim uvjetima akutnih i kroničnih oblika neurodegeneracije prekomjerna aktivacija NMDA receptora je ključni događaj koji izaziva smrt neuronske stanice. NMDA receptori su sastavljeni od članova iz dvije porodice podjedinica, naime NR-1 (8 različitih inačica povezivanja) i NR-2 (A do D) koji potječu iz različitih gena. Članovi iz dviju porodica podjedinica pokazuju različitu razdiobu u raznim dijelovima mozga. Heteromerne kombinacije članova NR-1 s različitim podjedinicama NR-2 imaju za posljedicu NMDA receptore, koji pokazuju različita farmakološka svojstva. Moguće terapijske indikacije za podtip specifičnih blokera NMDA receptora uključuju akutne oblike neurodegeneracije uzrokovane, npr., udarom ili traumom mozga; kronične oblike neurodegeneracije kao Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest ili ALS (amiotrofna lateralna skleroza); neurodegeneraciju povezanu s bakterijskim ili virusnim infekcijama i bolesti kao šizofreniju, anksioznost i depresiju.

Predmet predloženog izuma je upotreba spojeva formula I i II za liječenje ili profilaksu bolesti uzrokovanih prekomjernom aktivacijom podtipova NMDA receptora, koje uključuju akutne oblike neurodegeneracije uzrokovane, npr., udarom ili traumom mozga; kronične oblike neurodegeneracije kao Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest ili ALS (amiotrofna lateralna skleroza); neurodegeneraciju povezanu s bakterijskim ili virusnim infekcijama i bolesti kao šizofreniju, anksioznost i depresiju, upotreba tih spojeva za proizvodnju odgovarajućih lijekova, novi spojevi formule



u kojoj R^1 - R^4 , Y, m i p imaju gore data značenja, postupci za proizvodnju tih novih spojeva, lijekovi koji ih sadrže, upotreba tih spojeva na gore spomenuti način i za proizvodnju odgovarajućih lijekova.

Slijedeće definicije općih pojmova upotrijebljene u predloženom opisu primjenjuju se bez obzira da li se dotični pojam pojavljuje sam ili u kombinaciji.

Kako se ovdje rabi, pojam "niži alkil" označava alkilnu skupinu ravnog ili razgranatog lanca koja ima od 1 do 4 ugljikova atoma, na primjer metil, etil, propil, izopropil, n-butil, i-butil, 2-butil i t-butil.

5 Pojam "halogen" označava klor, jod, fluor i brom.

Pojam "niži alkoksi" označava skupinu u kojoj je alkilni ostatak definiran kao gore.

10 Spojevi prema izumu mogu se proizvesti u mogućim stereoizomernim oblicima i mogu postojati kao stereokemijski čisti oblici; kao racemične smjese koje sadrže obadva člana jednog enantiomernog para od ukupno četiri takova para; ili kao smjesa nekih od svih diastereomernih oblika. Izumom su obuhvaćene sve te mogućnosti.

Prednosni spojevi formule I su oni u kojima

15 X je -CH(OH)-, Y je -(CH₂)₂- i m je 1, ili
 X je -(CH₂)₂-, Y je -CH(OH)- i m je 1, ili
 X je -(CH₂)₂-, Y je -CH₂- i m je 1, ili
 X je -CH₂-, Y je -(CH₂)₂- i m je 2, ili
 X je -(CH₂)₂-, Y je -C(O)- i m je 1, a ostali supstituenti su kao gore opisani.

20 Posebno prednosni su slijedeći spojevi:

4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5RS)-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metil]-fenol,
 2-fluor-4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-fenol,
 4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5RS)-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metil]-benzen-1,2-diol,
 4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-fenol,
 25 4-[hidroksi-[(2RS,6SR)-6-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-piperidin-2-il]-metil]-fenol,
 (2RS,5RS)-4-[5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-ilmetil]-fenol,
 (2RS,5RS)-4-(5-fenetil-pirolidin-2-il-metil)-benzen-1,2-diol,
 (2RS,6SR)-4-[6-[(2-(4-metoksi-fenil)-etil)-piperidin-2-ilmetil]-fenol i
 smjesa (2RS,5RS)- i (2RS,5SR)-(4-hidroksi-fenil)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metanon.

30 Prednosni spojevi formule II su oni u kojima
 Y je -(CH₂)₂-, R¹, R² i R³ predstavljaju vodik, R⁴ je hidroksi, a m i p su 1.

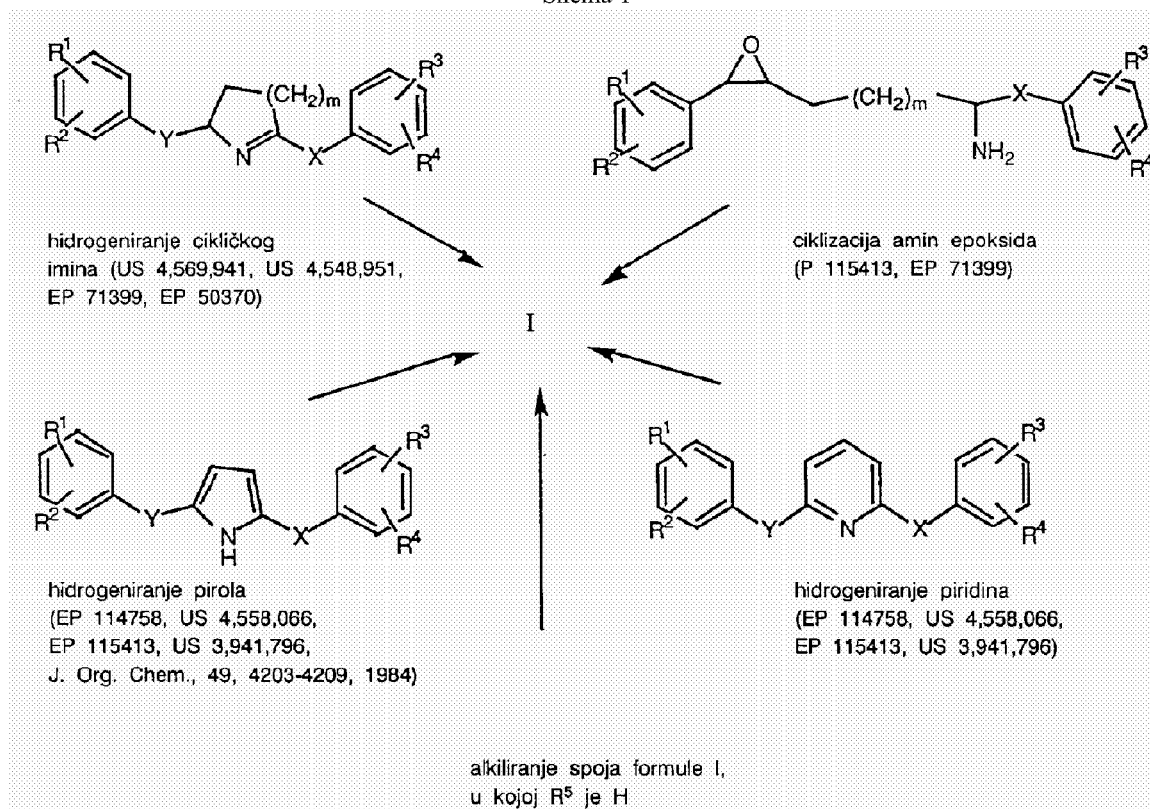
Posebno prednosni su slijedeći spojevi:

35 (1RS,5SR,7aRS)-4-(5-fenetil-tetrahidro-pirol[1,2-c]-oksazol-1-il)-fenol i
 (1RS,5RS,7aSR)-4-(5-fenetil-tetrahidro-pirol[1,2-c]-oksazol-1-il)-fenol.

Kako je ranije spomenuto, spojevi formule I su poznati spojevi. Oni se mogu proizvesti u skladu s reakcijskom shemom 1:

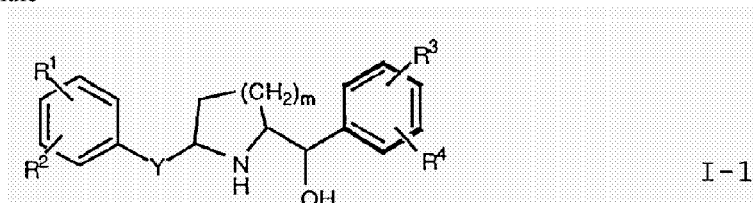
40

Shema 1

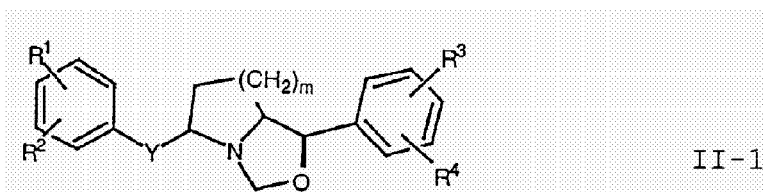


Novi spojevi formule II i njihove farmaceutski prihvatljive soli mogu se proizvesti metodama poznatim u struci, na primjer dolje opisanim postupkom koji uključuje

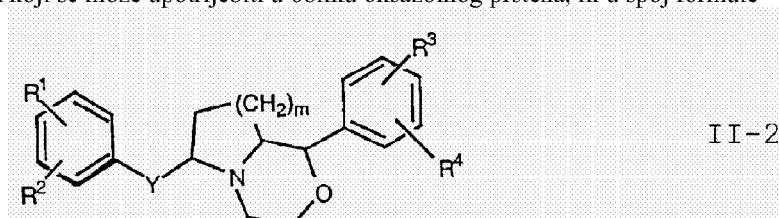
a) ciklizaciju spoja formule



u spoj formule



reakcijom sa spojem koji se može upotrijebiti u obliku oksazolnog prstena, ili u spoj formule



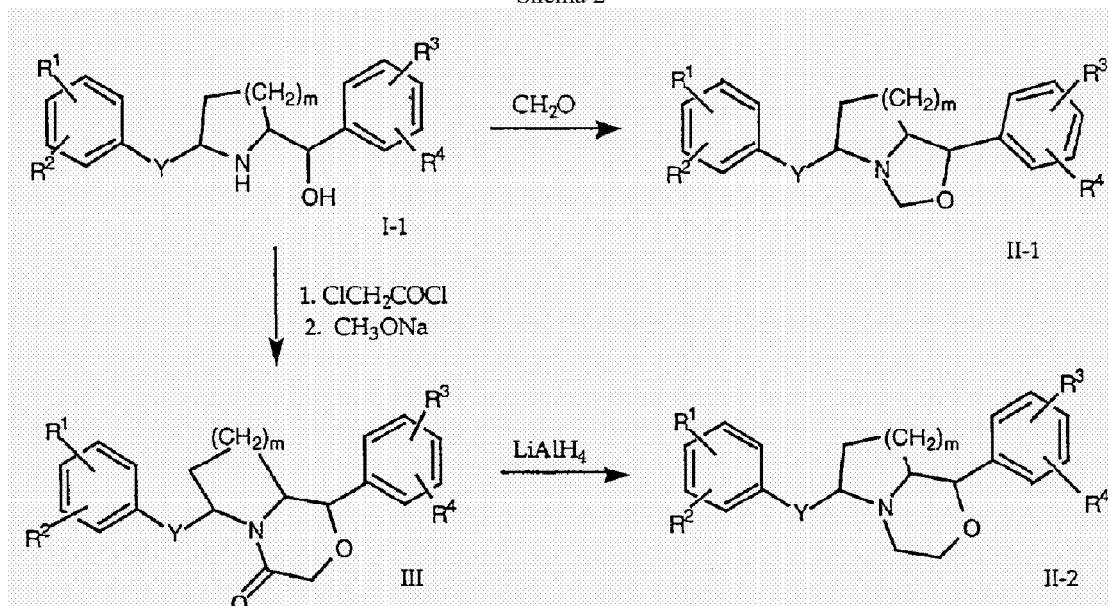
reakcijom sa spojem koji se može upotrijebiti u obliku morfolinskog prstena, gdje $R^1 - R^4$, Y i m imaju gore data značenja, ili

b) debenzilaciju spoja formule II, u kojoj R^3 i/ili R^4 predstavljaju benziloksi, ili

c) modifikaciju jednog ili više supstituenata $R^1 - R^4$ u granicama gore datih definicija, i po želji, pretvorbu dobivenog spoja u farmaceutski prihvatljivu kiselinsku adicijsku sol.

Shema 2 prikazuje postupak za pripravljanje spojeva formule II iz spojeva formule I.

Shema 2



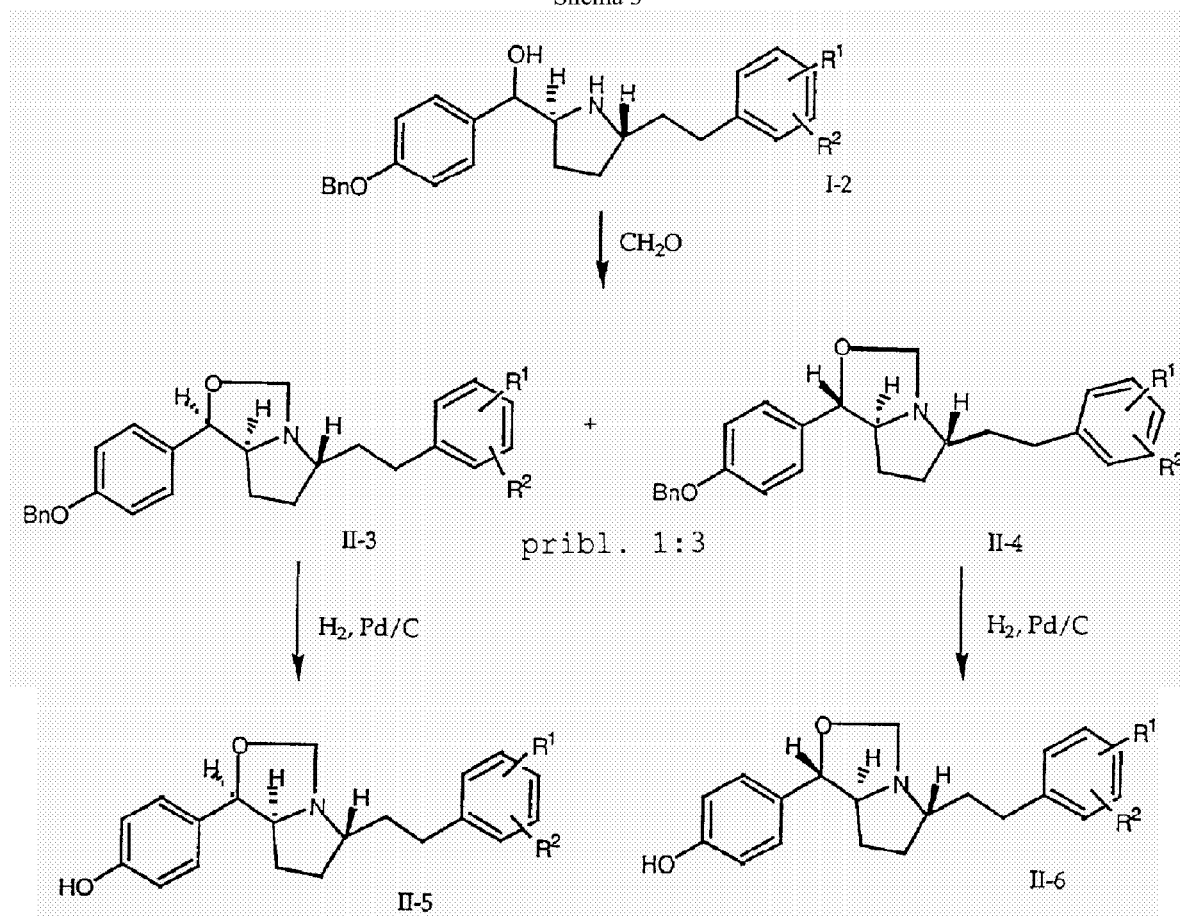
5

gdje $R^1 - R^4$, Y i m imaju gore data značenja.

Specifični izomeri mogu se proizvesti u skladu sa shemama 3 i 4.

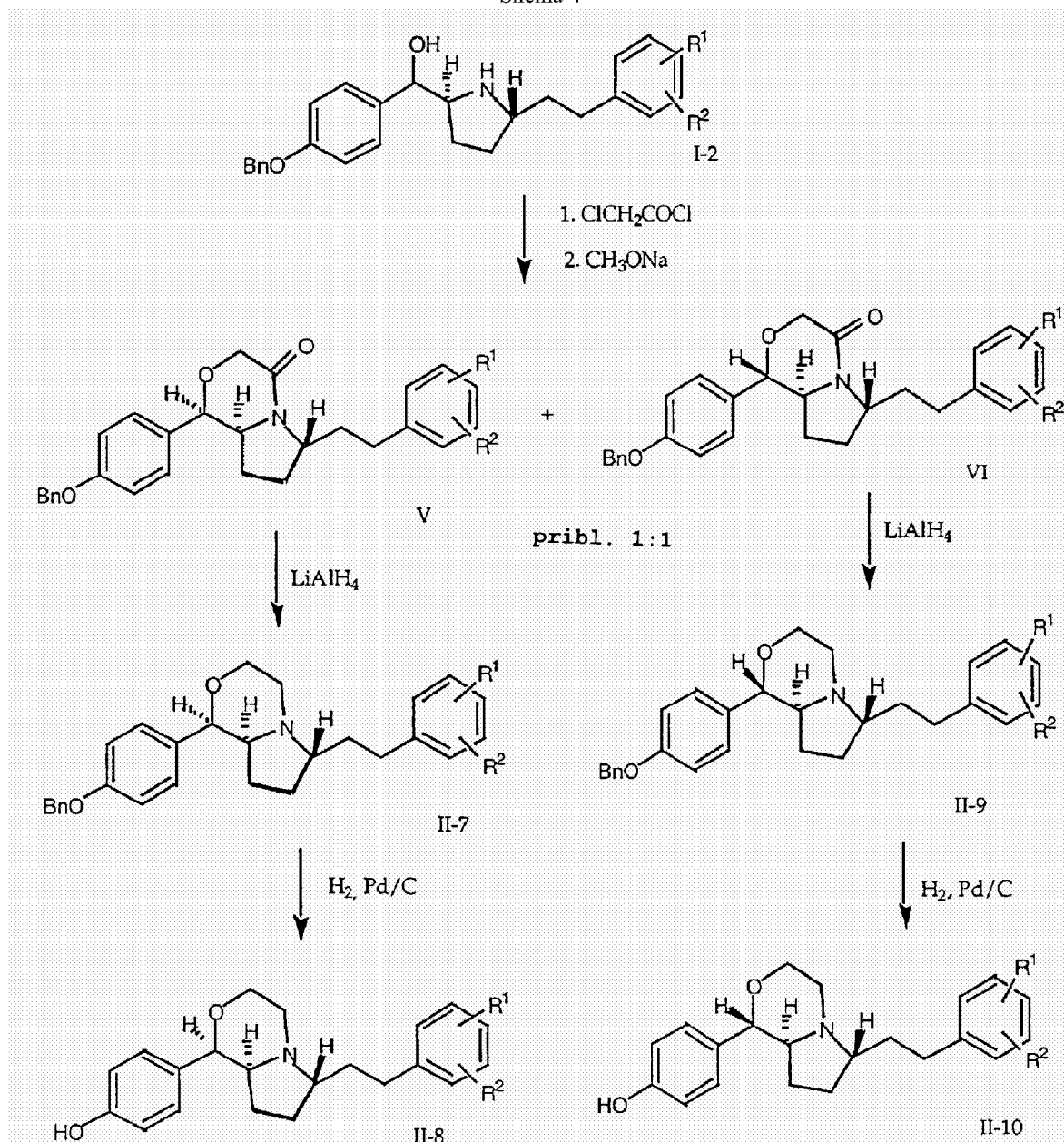
10

Shema 3



gdje R^1 i R^2 imaju gore data značenja.

Shema 4



gdje R^1 i R^2 imaju gore data značenja.

5

Pojedinosti opisa gore navedenih postupaka opisane su u primjerima 35 - 42.

Kako je ranije spomenuto, spojevi formule I i njihove farmaceutski prihvatljive adicijske soli imaju korisna farmaceutska svojstva. Oni su selektivni blokatori podtipa NMDA receptora, koji ima ključnu funkciju u moduliranju aktivnosti i plastičnosti neurona koja im daje ključnu ulogu u posredničkim procesima koji se odvijaju u pozadini razvoja središnjeg nervnog sistema uključiv učenje, te stvaranje i funkciju pamćenja.

10

Spojevi su ispitani u skladu s pokusima datim u nastavku.

15

METODA

Vežanje 3H-Ro 25-6981

(Ro 25-6981 je [R-(R*,S*)]-a-(4-hidroksi-fenil)-b-metil-4-(fenil-metil)-1-piperidin propanol)

5

10

Upotrijebljeni su mužjaci albino štakora Füllinsdorf težine između 150 i 200 g. Membrane su pripravljene homogenizacijom cijelog mozga bez cerebelluma i medulla oblongata s Polytronom (10000 okr./min, 30 sekundi), u 25 volumena hladnog pufera Tris-HCl 50 mM, EDTA 10 mM, pH 7,1. Homogenat je centrifugiran 10 minuta pri 4°C i 48.000 g. Talog je ponovno suspendiran upotrebom Polytrona u istom volumenu pufera i homogenat je inkubiran 10 minuta pri 37°C. Nakon centrifugiranja talog je homogeniziran u istom puferu i zamrznut pri -80°C najmanje 16 sati, ali ne dulje od 10 dana. Za ispitivanje vezanja homogenat je otopljen pri 37°C, centrifugiran i talog je ponovno ispran tri puta kao gore u hladnom puferu Tris-HCl 5 mM, pH 7,4. Krajnji talog suspendiran je u istom puferu i upotrijebljen pri krajnjoj koncentraciji od 200 µg proteina/ml.

15

20

Pokusi vezanja 3H-Ro 25-6981 provedeni su upotrebom pufera Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. Za pokuse zamjene upotrijebljeno je 5 nM 3H-Ro 25-6981 i nespecifično vezanje izmjereno je upotrebom 10 µM tetrahidroizokinolina i to obično iznosi 10% od ukupnog. Vrijeme inkubacije bilo je 2 sata pri 4°C i pokus je zaustavljen filtracijom na filtrima od staklenih vlakana Whatmann GF/B (Unifilter-96, Packard, Zürich, Švicarska). Filtri su isprani 5 puta s hladnim puferom. Radioaktivnost na filtru izračunata je na mikro ploči scinatilacijskog brojača Packard Top-count nakon dodatka 40 ml microscinta 40 (Canberra, Packard S.A., Zürich, Švicarska).

25

Učinak spojeva izmjeren je upotrebom najmanje 8 koncentracija i ponovljen najmanje jednom. Dobivene standardizirane vrijednosti analizirane su primjenom programa za izračunavanje ne-linearne regresije iz čega su dobivene vrijednosti IC₅₀ s njihovim relativnim gornjim i donjim granicama pouzdanosti 95% (RS1, BBN, USA).

Tako utvrđeno djelovanje prednosnih spojeva prema izumu je u rasponu od 0,02 do 0,1 (u µM).

Ispitani su slijedeći spojevi formule I i oni su prednosni spojevi za upotrebu u skladu s predloženim izumom:

Prim. br	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	m
1	H	H	4-OH	H	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
2	4-OCH ₃	H	4-OH	3-F	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
3	4-OH	H	4-OCH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	2
4	4-OH	H	4-OCH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	1
5	H	H	4-OH	3-OH	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
6	4-OCH ₃	H	4-OH	H	H	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	2
7	4-OH	H	4-OCH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-C(O)-	1
8	4-OH	3-OH	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	1
9	4-OCH ₃	H	4-OH	3-OH	H	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	1
10	4-OH	3-OH	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	1
11	4-OH	3-OH	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	1
12	zajedno -OCH ₂ O-		H	H	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
13	4-OH	3-CONH ₂	zajedno -OCH ₂ O-		H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
14	H	H	H	H	H	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	1
15	H	H	H	H	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
16	4-OCH ₃	H	4-OH	3-CONH ₂	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
17	4-OH	3-CONH ₂	3-OCH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
18	4-OH	H	4-OH	3-OH	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
19	4-OCH ₃	H	H	H	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
20	4-OH	H	4-OH	3-OH	H	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	1
21	4-OCH ₃	H	4-OH	3-SCH ₃	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
22	H	H	4-OH	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
23	4-OH	3-OH	4-OH	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	1
24	4-OH	3-CONH ₂	2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
25	zajedno -O-CHO ₂ -O-		zajedno -OCH ₂ O-		H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
26	zajedno -O-CHO ₂ -O-		H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
27	4-OCH ₃	3-OCH ₃	zajedno -OCH ₂ O-		H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
28	4-OCH ₃	H	zajedno -O-CH ₂ -O-		H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1

29	4-OH	3-CONH ₂	2-OCH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
30	4-OH	3-CONH ₂	2-OCH ₃	3-OCH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
31	4-OCH ₃	H	4-OH	H	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
32	4-OCH ₃	H	4-OH	3-OH	H	-CH(OH)-	-(CH ₂) ₂ -	1
33	4-OH	3-COOCH ₃	zajedno -O-CH ₂ -O-		H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1
34	zajedno -O-CH ₂ -O-		4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH(OH)-	1

Prednosni spojevi su oni iz primjera 1-26, 31 i 32, naime:

- (1) 4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metil]-fenol,
- (2) 2-fluor-4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-fenol,
- (3) 4-[hidroksi-[(2RS,6SR)-6-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-piperidin-2-il]-metil]-fenol,
- (4) (2RS,5SR)-4-[5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-ilmetil]-fenol,
- (5) 4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metil]-benzen-1,2-diol,
- (6) (2RS,6SR)-4-[6-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-piperidin-2-ilmetil]-fenol,
- (7) smjesa (2RS,5SR)- i (2RS,5SR)-(4-hidroksi-fenil)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metanon,
- (8) (2RS,5SR)-4-(5-fenetil-pirolidin-2-ilmetil)-benzen-1,2-diol,
- (9) (2RS,5SR)-4-[5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-ilmetil]-benzen-1,2-diol,
- (10) (2RS,5SR)-4-(1-butyl-5-fenetil-pirolidin-2-ilmetil)-benzen-1,2-diol,
- (11) (2RS,5SR)-4-(5-fenetil-1-propil-pirolidin-2-ilmetil)-benzen-1,2-diol,
- (12) (RS)-[(2SR,5SR)-5-(2-benzo[1,3]dioksol-5-il-etil)-pirolidin-2-il]-fenil-metanol,
- (13) 5-[(RS)-[(2SR,5SR)-5-(2-benzo[1,3]dioksol-5-il-etil)-pirolidin-2-il]-hidroksi-metil]-2-hidroksi-benzamid,
- (14) (2RS,5SR)-2-benzil-5-fenetil-pirolidin,
- (15) (RS)-[(2SR,5SR)-5-fenetil-pirolidin-2-il]-fenil-metanol,
- (16) 2-hidroksi-5-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-benzamid,
- (18) 4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-hidroksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-benzen-1,2-diol,
- (19) (RS)-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-fenil-metanol,
- (20) 4-[(2RS,5SR)-5-[2-(4-hidroksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-ilmetil]-benzen-1,2-diol,
- (21) 4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-2-metilsulfanil-fenol,
- (22) 4-[2-[(2RS,5SR)-5-[(SR)-hidroksi-fenil-metil]-pirolidin-2-il]-etil]-fenol,
- (23) (2RS,5SR)-4-[5-[2-(4-hidroksi-fenil)-etil]-1-propil-pirolidin-2-ilmetil]-benzen-1,2-diol,
- (24) 5-[(RS)-[(2SR,5SR)-5-[2-(2,5-dimetoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-hidroksi-metil]-2-hidroksi-benzamid,
- (25) (RS)-benzo[1.3]dioksol-5-il-[(2SR,5SR)-5-(2-benzo[1.3]-dioksol-5-il-etil)-pirolidin-2-il]-metanol,
- (26) (RS)-benzo[1.3]dioksol-5-il-[(2SR,5SR)-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metanol,
- (31) 4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-benzen-1,2-diol,
- (32) 4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-fenol.

Ispitani su slijedeći spojevi formule II:

Prim. br	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	m	p
35	H	H	4-OH	H	-(CH ₂) ₂ -	1	2
36	H	H	4-OH	H	-(CH ₂) ₂ -	1	2
37	H	H	4-OH	H	-(CH ₂) ₂ -	1	1
38	H	H	4-OH	H	-(CH ₂) ₂ -	1	1

Spojevi iz primjera 35 - 38 jesu:

- (35) (1RS,6SR,8aRS)-4-(6-fenetil-heksahidro-pirol[2,1-c]-[1,4]oksazin-1-il)fenol,
- (36) (1RS,6RS,8aSR)-4-(6-fenetil-heksahidro-pirol[2,1-c]-[1,4]oksazin-1-il)fenol,
- (37) (1RS,5RS,7aSR)-4-(5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]-oksazol-1-il)fenol i
- (38) (1RS,5SR,7aRS)-4-(5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]-oksazol-1-il)fenol.

- Spojevi formule I i II i njihove soli, kako su ovdje opisani, zajedno s farmaceutski inertnim pomoćnim tvarima mogu se ugraditi u standardne farmaceutske oblike doziranja, na primjer, za oralnu ili parenteralnu primjenu s uobičajenim farmaceutskim pomoćnim materijalima, na primjer, organskim ili anorganskim inertnim nosećim materijalima, kao što je voda, želatina, laktoza, škrob, magnezijev stearat, talk, biljna ulja, gume, polialkilen-glikoli i slično. Primjeri farmaceutskih pripravaka u krutom obliku jesu tablete, čepići, kapsule, a u tekućem obliku to su otopine, suspenzije ili emulzije. Farmaceutska pomoćna sredstva uključuju konzervanse, stabilizatore, sredstva za kvašenje ili emulgatore, soli

za mijenjanje osmotskog tlaka ili soli koje djeluju kao puferi. Farmaceutski pripravci mogu također sadržavati i druge terapijski aktivne tvari.

Dnevna doza spojeva formula I i II koju treba dati ovisi o dotičnom upotrijebljenom spoju, odabranom načinu davanja i o primaocu. Tipična metoda za davanje spojeva formula I i II je oralno i parenteralno davanje. Oralna formulacija spojeva formula I i II daje se ponajprije odraslima dozom u rasponu od 1 mg do 1000 mg dnevno. Parenteralna formulacija spoja formule I daje se ponajprije odraslima dozom u rasponu od 5 do 500 mg dnevno.

Izum se nadalje ilustrira u slijedećim primjerima.

Primjer 35

(1RS,6SR,8aRS)-4-(6-fenetil-heksahidro-pirol[2,1-c][1,4]-oksazin-1-il)fenol

(1RS,6SR,8aRS)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-heksa-hidro-pirol[2,1-c][1,4]oksazin (0,09 g, 0,22 mmola) otopi se u MeOH (5 ml) i hidrogenira se u prisutnosti Pd na C 4 sata pri sobnoj temperaturi i pod atmosferskim tlakom. Ostatak nakon filtracije i isparavanja otapala kromatografira se na silika gelu ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1) čime se dobije (1RS,6SR,8aRS)-4-(6-fenetil-heksahidro-pirol[2,1-c][1,4]-oksazin-1-il)fenol (25 mg, 35%) kao ružičasta kruta tvar, talište 170-172°C.

MS: $m/e = 324,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Po općoj metodi iz primjera 35 proizvedeni su spojevi u primjerima 36 do 38.

Primjer 36

(1RS,6RS,8aSR)-4-(6-fenetil-heksahidro-pirol[2,1-c][1,4]-oksazin-1-il)fenol

Naslovni spoj, MS: $m/e = 324,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$), proizveden je iz (1RS,6RS,8aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-heksa-hidro-pirol[2,1-c][1,4]oksazina.

Primjer 37

(1RS,5RS,7aSR)-4-(5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]oksazol-1-il)fenol

Naslovni spoj, MS: $m/e = 310,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$), proizveden je iz (1RS,5RS,7aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-5-fenetil-tetra-hidro-pirol[2,1-c]oksazola.

Primjer 38

(1RS,5SR,7aRS)-4-(5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]oksazol-1-il)fenol

Naslovni spoj, talište 176°C i MS: $m/e = 310,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$), proizveden je iz (1RS,5SR,7aRS)-1-(4-benziloksi-fenil)-5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]oksazola.

Primjer 39

(1RS,5RS,7aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]oksazol i
(1RS,5SR,7aRS)-1-(4-benziloksi-fenil)-5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]oksazol

Smjesu (RS)- i (SR)-[(2RS,5SR)-4-benziloksi-fenil]-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metanola (0,24 g, 0,62 mmola) miješa se u prisutnosti vodene otopine formaldehida (36% u vodi, 2 ml) 2 sata pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se razrijedi s vodom (10 ml), zaluži na pH 13 s 1N NaOH i ekstrahira s eterom (3 x 20 ml). Sjedinjene organske faze osuše se preko Na_2SO_4 i zgusnu. Ostatak se kromatografira preko silika gela (heksan/etil acetat 1:1), čime se dobije (1RS,5RS,7aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]oksazol (0,065 g, 26%) kao žućkasta kruta tvar, talište 101-103°C, MS: $m/e = 400,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) i (1RS,5SR,7aRS)-1-(4-benziloksi-fenil)-5-fenetil-tetrahidro-pirol[2,1-c]oksazol kao bijela kruta tvar, talište 94-95°C, MS: $m/e = 400,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Primjer 40(1RS,6RS,8aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-heksahidro-pirololo[2,1-c][1,4]oksazin

- 5 Otopinu (1RS,6RS,8aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-tetrahidro-pirololo[2,1-c]oksazin-4-ona (0,12 g, 0,28 mmola) u THF-u (1 ml) doda se kap po kap pri 0°C k suspenziji LiAlH₄ (0,021 g, 0,56 mmola) u THF-u (1 ml). Reakcijsku smjesu se miješa 2 sata pri sobnoj temperaturi, zatim se ohladi na 0°C i pomiješa se uzastopce s vodom (25 ml), 5N NaOH (25 ml) i vodom (75 ml). Reakcijsku smjesu se miješa još 30 minuta pri sobnoj temperaturi i doda se Na₂SO₄. Nakon filtracije i isparavanja otapala dobije se (1RS,6RS,8aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-heksahidro-pirololo [2,1-c][1,4]oksazin (90 mg, 78%) kao bezbojno ulje.
- 10 MS: m/e = 414,5 (M+H⁺).

Općom metodom iz primjera 40 proizveden je spoj u primjeru 41.

Primjer 41(1RS,6SR,8aRS)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-heksahidro-pirololo[2,1-c][1,4]-oksazin

- Naslovni spoj, MS: m/e = 414,2 (M+H⁺), proizveden je iz (1RS,6SR,8aRS)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-tetra-hidro -pirololo[2,1-c][1,4]oksazin-4-ona.
- 20

Primjer 42(1RS,6RS,8aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-tetrahidro-pirololo[2,1-c][1,4]oksazin-4-on i(1RS,6SR,8aRS)-1-(4-benzil-oksi-fenil)-6-fenetil-tetrahidro-pirololo[2,1-c][1,4]oksazin-4-on

- Mješavinu (RS)- i (SR)-[(2RS,5SR)-4-benziloksi-fenil]-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metanola (0,38 g, 1 mmol) i trietilamina (0,42 ml, 3 mmola) u dioksanu (10 ml) pri 5°C pomiješa se s kloracetil kloridom (96 ml, 1,2 mmola). Miješa se 1,2 sata pri sobnoj temperaturi, zatim se reakcijsku smjesu pogasi s vodom (10 ml), zakiseli se na pH 2 s 1N HCl i ekstrahira sa CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Sjedinjene organske faze se isperu sa zasićenom otopinom NaCl (20 ml), osuše se preko Na₂SO₄ i zgusnu. Ostatak se otopi u toluenu (8 ml) i refluktira 4 sata u prisutnosti natrijevog metilata (0,13 g, 2,4 mmola). Reakcijsku smjesu se ohladi na sobnu temperaturu i otapalo se ispari. Ostatak se razrijedi s vodom (10 ml), zakiseli se na pH 2 s 1N HCl i ekstrahira sa CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Sjedinjene organske faze se isperu s vodom (20 ml), osuše se preko Na₂SO₄ i zgusnu. Ostatak se kromatografira preko silika gela (heksan/etil acetat 4:1, zatim 1:1), čime se dobije (1RS,6RS,8aSR)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-tetrahidro-pirololo[2,1-c][1,4]-oksazin-4-on (0,125 g, 30%) kao žuto ulje, MS: m/e = 428,4 (M+H⁺) i (1RS,6SR,8aRS)-1-(4-benziloksi-fenil)-6-fenetil-tetrahidro-pirololo[2,1-c][1,4]oksazin-4-on (0,127 g, 30%) kao žuto ulje. MS: m/e = 428,3 (M+H⁺).
- 30
- 35

- (RS)- i (SR)-[(2RS,5SR)-4-benziloksi-fenil]-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metanol mogu se proizvesti hidrogeniranjem pirola kako je opisano u J. Org. Chem. 1984, 49, 4203-4209.
- 40

Primjer AFormulacija za tablete (mokro granuliranje)

45

<u>Sastojci</u>	<u>mg/tableti</u>			
1. aktivan spoj	5	25	100	500
2. bezvodna laktoza DTG	125	105	30	150
3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4. mikrokristalinična celuloza	30	30	30	150
5. magnezijev stearat	1	1	1	1
Ukupno:	167	167	167	831

Proizvodni postupak

55

- Miješanje sastojaka 1, 2, 3 i 4 i granuliranje s pročišćenom vodom.
- Sušenje granulata pri 50°C.
- Propuštanje granulata kroz prikladan mlin.
- Dodatak sastojka 5 i miješanje 3 minute; prešanje na prikladnoj preši.

Formulacija za kapsule

	Sastojci	mg/kapsuli			
	1. aktivan spoj	5	25	100	500
5	2. vodena laktoza	159	123	148	-
	3. kukuruzni škrob	25	35	40	70
	4. talk	10	15	10	25
	5. magnezijev stearat	1	2	2	5
	Ukupno:	200	200	300	600

Proizvodni postupak

1. Miješanje sastojaka 1, 2 i 3 u prikladnoj mješalici 30 minuta.
2. Dodavanje sastojaka 4 i 5 i miješanje još 3 minute.
3. Punjenje u odgovarajuće kapsule.

Formulacija za tablete (mokra granuliranje)

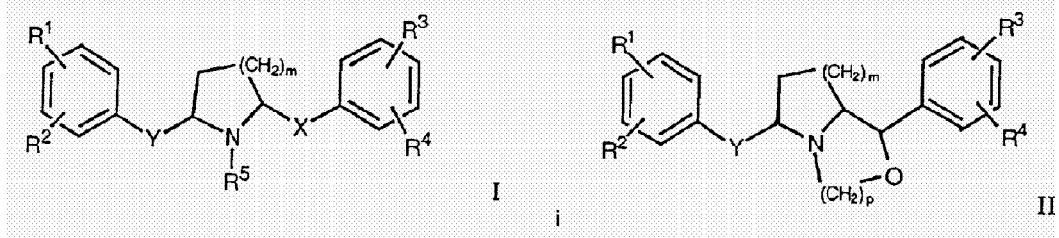
	Sastojci	mg/tableti			
	1. aktivan spoj	5	25	100	500
20	2. bezvodna laktoza	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. mikrokristalinična celuloza	30	30	30	150
	5. magnezijev stearat	1	2	2	5
25	Ukupno:	167	168	168	835

Proizvodni postupak

1. Miješanje sastojaka 1, 2, 3 i 4 i granuliranje s pročišćenom vodom.
2. Sušenje granulata pri 50°C.
3. Propuštanje granulata kroz prikladan mlin.
4. Dodatak sastojka 5 i miješanje 3 minute; prešanje na prikladnoj preši.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Upotreba derivata pirolidina i piperidina općih formula

**naznačenih time, da**

- R^1 i R^2 međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, hidroksi, halogen, $-\text{CONH}_2$ ili $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ niži alkil; ili uzeti zajedno tvore $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$;

R^3 i R^4 međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, benziloksi, halogen, hidroksi, $-\text{CONH}_2$ ili $-\text{SCH}_3$; ili uzeti zajedno tvore $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$;

R^5 je vodik ili niži alkil;

X i Y međusobno neovisno predstavljaju $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C}(\text{O})-$ ili $-\text{CH}(\text{niži alkoksi})-$; i

m, n i p predstavljaju 1 ili 2;

i njihovih farmaceutski prihvatljivih adicijskih soli za liječenje bolesti uzrokovanih prekomjernom aktivacijom podtipova NMDA receptora i/ili za proizvodnju odgovarajućih lijekova.
2. Upotreba spojeva formule I ili II prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da terapijske indikacije uključuju akutne oblike neurodegeneracije uzrokovane, npr., udarom ili tramumom mozga; kronične oblike neurodegeneracije kao Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest ili ALS (amiotrofna lateralna skleroza); neurodegeneraciju povezanu s bakterijskim ili virusnim infekcijama, i bolesti kao šizofreniju, anksioznost i depresiju.
3. Upotreba spojeva formule prema zahtjevu 1, **naznačenih time**, da

X je -CH(OH)-, Y je -(CH₂)₂- i m je 1, ili

X je -(CH₂)₂-, Y je -CH(OH)- i m je 1, ili

X je -(CH₂)₂-, Y je -CH₂- i m je 1, ili

X je -(CH₂)₂-, Y je -C(O)- i m je 1, ili

X je -CH₂-, Y je -(CH₂)₂- i m je 2,

a ostali supstituenti su definirani kao u zahtjevu 1.

4. Upotreba spojeva formule prema zahtjevu 3, **naznačenih time**, da su to slijedeći spojevi:

4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metil]-fenol,

2-fluor-4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-fenol,

4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-fenetil-pirolidin-2-il]-metil]-benzen-1,2-diol,

4-[(RS)-hidroksi-[(2SR,5SR)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metil]-fenol,

4-[hidroksi-[(2RS,6SR)-6-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-piperidin-2-il]-metil]-fenol,

(2RS,5SR)-4-[5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-ilmetil]-fenol,

(2RS,5SR)-4-(5-fenetil-pirolidin-2-ilmetil)-benzen-1,2-diol,

(2RS,6SR)-4-[6-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-piperidin-2-ilmetil]-fenol i

smjesa (2RS,5SR)- i (2RS,5SR)-(4-hidroksi-fenil)-5-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-pirolidin-2-il]-metanon.

5. Upotreba spojeva formule II prema zahtjevu 1, **naznačenih time**, da

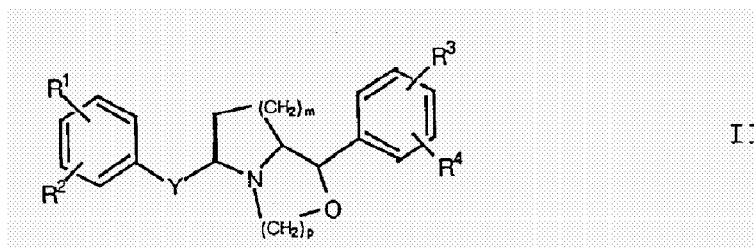
Y je -(CH₂)₂-, R¹, R² i R³ predstavljaju vodik, R⁴ je hidroksi, a m i p su 1.

6. Upotreba spojeva formule II prema zahtjevu 5, **naznačenih time**, da su to:

(1RS,5SR,7aSR)-4-(5-fenetil-tetrahidro-pirololo[1,2-c]-oksazol-1-il)-fenol i

(1RS,5SR,7aSR)-4-(5-fenetil-tetrahidro-pirololo[1,2-c]-oksazol-1-il)-fenol.

7. Spojevi formule II



II

naznačeni time, da

R¹ i R² međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, hidroksi, halogen, -CONH₂ ili -C(O)O-niži alkil; ili uzeti zajedno predstavljaju -O-CH₂-O-;

R³ i R⁴ međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, benziloksi, halogen, hidroksi, -CONH₂ ili -SCH₃; ili uzeti zajedno predstavljaju -O-CH₂-O-;

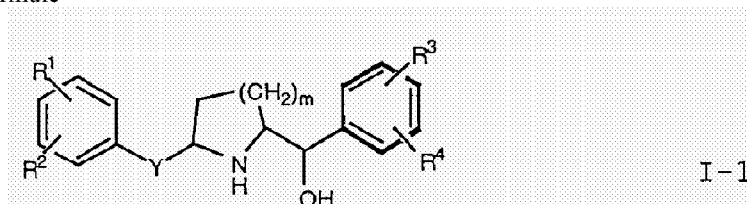
X je -CH(OH)-, -(CH₂)_n-, -C(O)- ili -CH(niži alkoksi)-; i

m, n i p predstavljaju 1 ili 2;

i njihove farmaceutski prihvatljive adicijske soli.

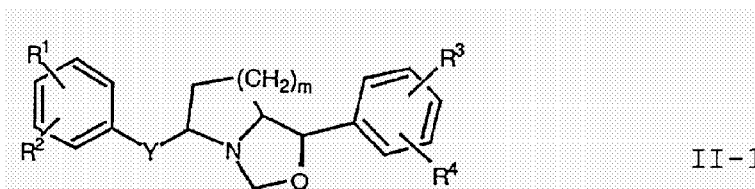
8. Postupak za proizvodnju spojeva formule II, **naznačen time**, da uključuje

a) ciklizaciju spoja formule



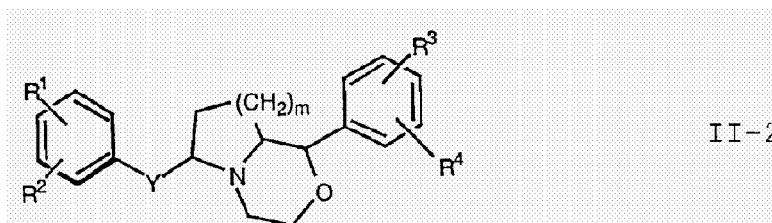
I-1

u spoj formule



II-1

reakcijom sa spojem koji se može upotrijebiti u obliku oksazolnog prstena, ili u spoj formule

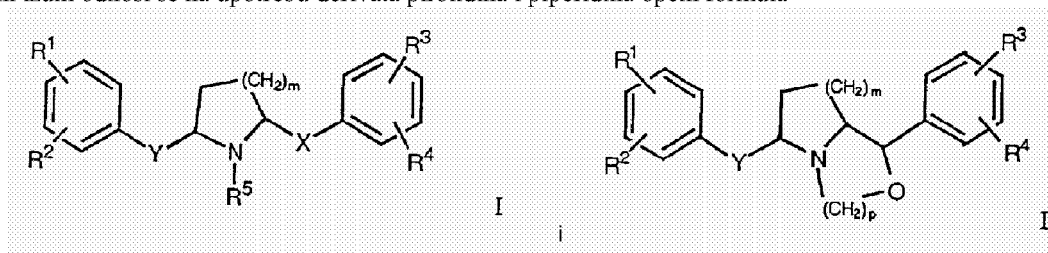


reakcijom sa spojem koji se može upotrijebiti u obliku morfolinskog prstena, gdje $R^1 - R^4$, Y i m imaju gore data značenja, ili

- b) debenzilaciju spoja formule II, u kojoj R^3 i/ili R^4 predstavljaju benziloksi, ili
 - c) modifikaciju jednog ili više supstituenata $R^1 - R^4$ u granicama gore datih definicija, i po želji, pretvorbu dobivenog spoja u farmaceutski prihvatljivu kiselinsku adicijsku sol.
9. Lijek, **naznačen time**, da sadrži jedan ili više spojeva prema zahtjevu 7 i farmaceutski inertne pomoćne tvari.
10. Lijek prema zahtjevu 7, **naznačen time**, da se upotrebljava za liječenje bolesti koje uključuju akutne oblike neurodegeneracije uzrokovane, npr., udarom ili tramumom mozga; kronične oblike neurodegeneracije kao Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest ili ALS (amiotrofna lateralna skleroza); neurodegeneraciju povezanu s bakterijskim ili virusnim infekcijama, i bolesti kao šizofreniju, anksioznost i depresiju.
11. Upotreba spojeva formule II, **naznačen time**, da se oni koriste za liječenje bolesti koje uključuju akutne oblike neurodegeneracije uzrokovane, npr., udarom ili tramumom mozga; kronične oblike neurodegeneracije kao Alzheimerovu bolest, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest ili ALS (amiotrofna lateralna skleroza); neurodegeneraciju povezanu s bakterijskim ili virusnim infekcijama i bolesti kao šizofreniju, anksioznost i depresiju.
12. Izum, **naznačen time**, da je u skladu s gornjim opisom.

SAŽETAK

Predloženi izum odnosi se na upotrebu derivata pirolidina i piperidina općih formula



u kojoj

R^1 i R^2 međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, hidroksi, halogen, $-\text{CONH}_2$ ili $-\text{C(O)O-niži alkil}$; ili uzeti zajedno tvore $-\text{O-CH}_2-\text{O}-$;

R^3 i R^4 međusobno neovisno predstavljaju vodik, niži alkoksi, benziloksi, halogen, hidroksi, $-\text{CONH}_2$ ili $-\text{SCH}_3$; ili uzeti zajedno tvore $-\text{O-CH}_2-\text{O}-$;

R^5 je vodik ili niži alkil;

X i Y međusobno neovisno predstavljaju $-\text{CH(OH)-}$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C(O)-}$ ili $-\text{CH(niži alkoksi)-}$; i

m, n i p predstavljaju 1 ili 2;

i njihovih farmaceutski prihvatljivih adicijskih soli za liječenje bolesti uzrokovanih prekomjernom aktivacijom podtipova NMDA receptora.