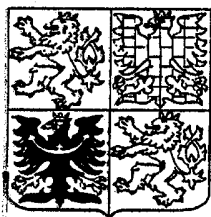


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 09.10.92
(32) 11.10.91
(31) 91/776528
(33) US
(40) 11.08.93

(21) 3083-92

(13) A3

5(51)

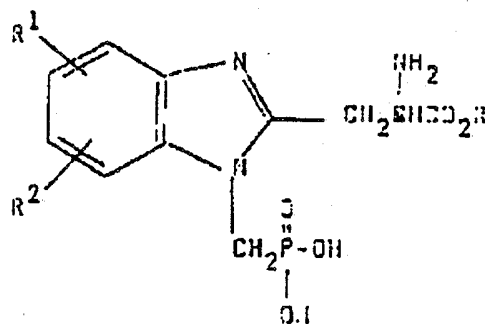
C 07 F 9/40
C 07 F 9/38
C 07 D 235/14
C 07 D 235/12
A 61 K 31/675

(71) AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, New York, New York, US;

(72) Baudy Reinhard Bernhard, Yardley, Pennsylvania, US;
Fletcher Horace III, Pottstown, Pennsylvania, US;
Yardley John Patrick, Gulph Mills, Pennsylvania, US;

(54) Benzimidazolfosfonoaminokyseliny, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

(57) Řešení se týká benzimidazolfosfonoaminokyselin obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, benzyl nebo pivaloyloxymethyl, R^1 a R^2 znamenají nezávisle atom vodíku, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, trifluormethyl, trifluormethoxykupinu, methansulfonylamino skupinu, acetylamino skupinu nebo atom halogenu nebo společně tvoří methylenedioxykupinu, jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska. Řešení se rovněž týká způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků s antagonistickým účinkem proti NMDA, které tyto látky obsahují.



(I)

3082-92

056887	09. X. 92	ÚŘAD PRO VYNALEZY A OBJEVY	PŘÍL. 1
--------	-----------	----------------------------------	------------

Benzimidazolfosfonoaminokyseliny, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká benzimidazolfosfonoaminokyselin, které jsou kompetitivními antagonisty NMDA, způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují a je možno je použít k léčbě různých neurologických onemocnění.

Dosavadní stav techniky

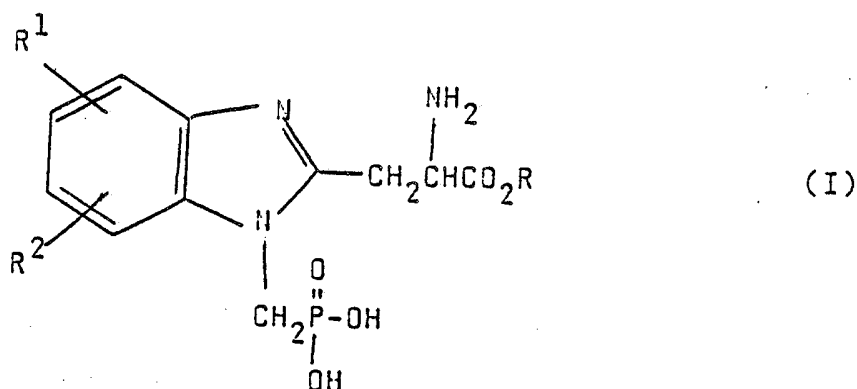
L-glutamát a L-aspartát, endogenní aminokyseliny kyselé povahy jsou hlavními přenašeči nervových vzruchů, jak bylo opakovaně prokázáno. Působení těchto excitačních aminokyselin je zprostředkováno přes některé subtypy receptorů, jedním z nejlépe prostudovaných receptorů z této skupiny je receptor N-methyl-D-aspartátu, NMDA. Příliš velká aktivace komplexu těchto receptorů může být příčinou příliš velké stimulace neuronů s patologickými důsledky. Pokusné výsledky napovídají, že v případě, že dojde k prodlouženému otevření iontových kanálů, způsobenému agonistickým působením na receptory NMDA, může dojít k abnormálnímu usnadnění průniku vápníku a v důsledku toho zvýšená hladina vápníku uvnitř buňky pak hraje nepříznivou úlohu při toxickém poškození neuronů po příliš vysokém vzruchu s následnou degenerací neuronů a později s jejich uhynutím.

Předpokládá se působení uvedených aminokyselin v neuropathologii traumatického, endogenně genetického původu a také při působení zevního prostředí. Také poškození mozku po anoxii, hypoglykemii, traumatické poškození, mrtvice, epileptickém záchvatu, specifických metabolických poruchách a při některých chronických neurodegenerativních onemocnění může být do značné míry způsobeno excitotoxickým mechanismem.

Celé řady pokusů prokázaly, že bloádou uvedené skupiny receptorů NMDA je možno podstatně snížit poškození neuronů a jejich uhynutí, k němuž dochází na zvířecích modelech při napodobení různých neuropathologických situací. Tato pozorování ukazují, že v několika typech uvedených poruch poskytují látky, antagonizující NMDA účinnou ochranu neuronů. To znamená, že látky, antagonizující excitotoxické účinky, sprostředkované přes receptory NMDA je s výhodou možno užít při ischemii mozku, mrtvici, poranění mozku nebo míchy a obecně u všech nemocných, u nichž je hladina excitačních přenašečů zvýšena. Specifické příklady zahrnují také senilní demenci Alzheimerova typu, Parkinsonský komplex, Huntingtonovu choreu a další dominantní nebo recesivní spinocerebellární degenerace, u nichž mohou látky, antagonizující NMDA dosáhnout prevence nebo alespoň zpomalení postupu nemoci.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří benzimidazolfosfonoaminokyseliny obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku, nižší alkyl, benzyl nebo pivaloyloxymethyl,

R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, nižší alkyl, nižší alkoxykupinu, trifluormethyl, trifluormethoxykupinu,

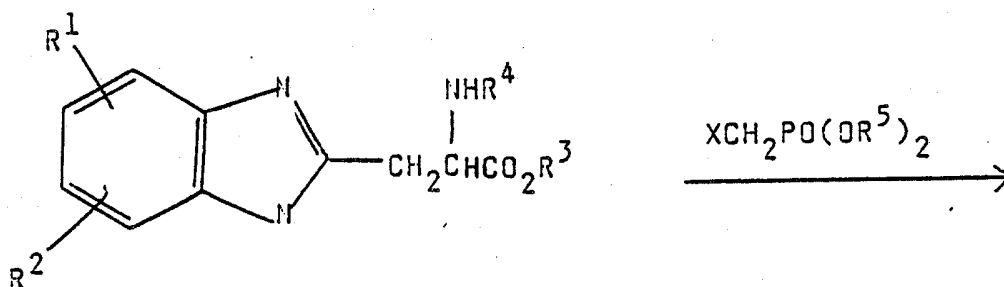
methansulfonylamínoskupinu, acetylaminoskupinu, nebo atom halogenu nebo tvoří tyto symboly společně methy-
lendioxyskupinu,

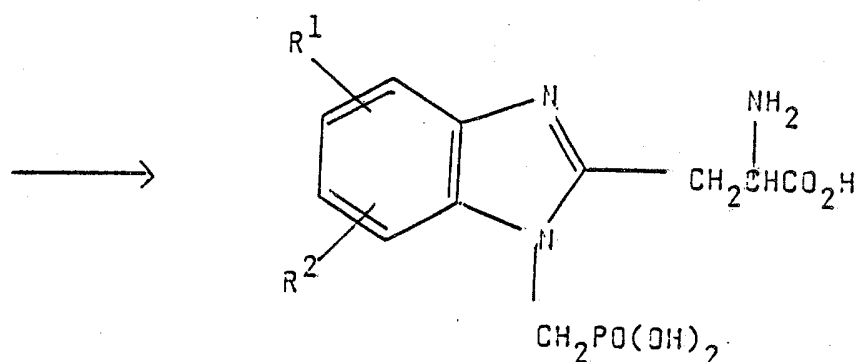
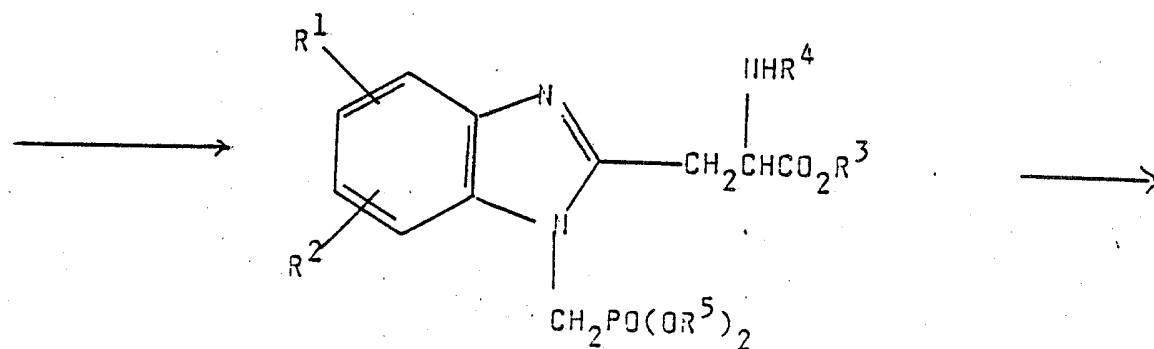
jakož i soli těchto látek, přijatelné z farmaceutického hlediska. Tyto látky jsou kompetitivními antagonisty NMDA.

Pod pojmem "nižší alkyl" a "nižší alkoxykupina" se rozumí skupiny, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v uhlíkovém řetězci. Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou chirální látky a vynález zahrnuje nejen jejich racemické směsi, nýbrž také jejich jednotlivé enantiomery. Enantiomery se označují podle běžně užívaného R/S-systému.

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit několika syntetickými postupy. Ve výhodném provedení se uvádí do reakce chráněný prekursor benzimidazol-D-alaninu s alkylfosfonátovým esterem s následným odstraněním ochranných skupin za vzniku požadovaných výsledných látek, postup je znázorněn následujícím reakčním schématem:





kde

R^3 a R^4 znamenají běžné ochranné skupiny na aminoskupině, například v případě R^3 nižší alkyl a benzyl a v případě R^4 terc.butoxykarbonyl nebo benzyloxykarbonyl,

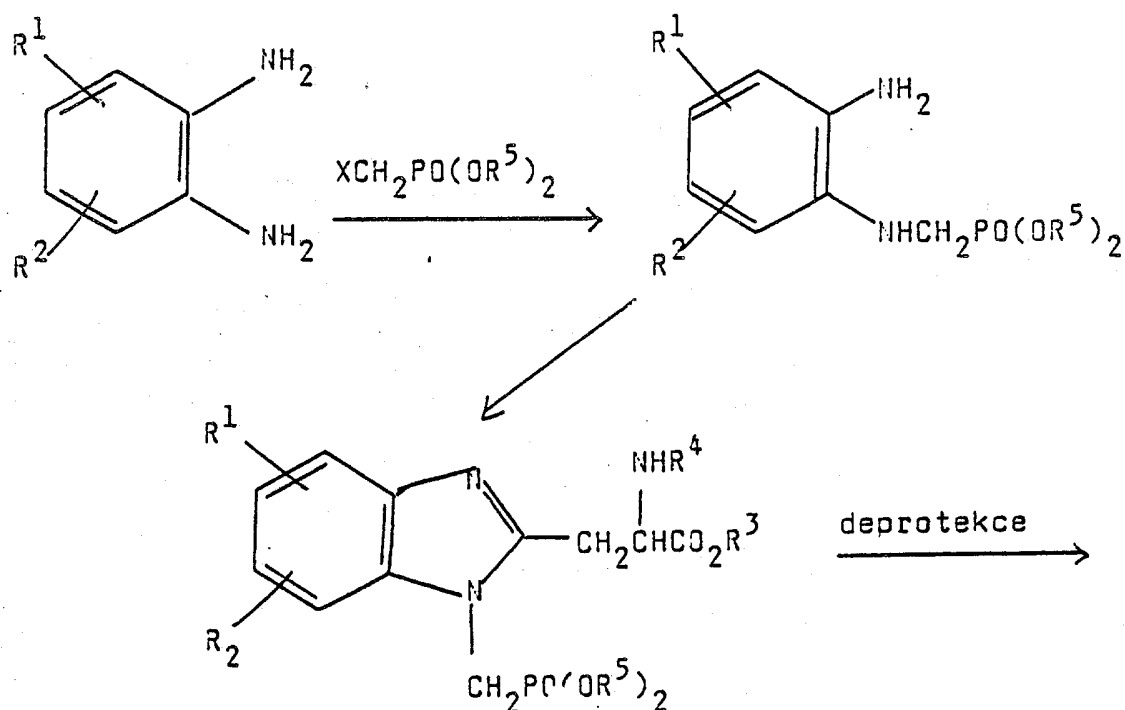
R^5 znamená ochrannou skupinu na fosfonové kyselině, kterou může být nižší alkyl, benzyl nebo 4-nitrobenzyl,

X znamená snadno odštěpitelnou skupinu na použité alkyl-fosfonové kyselině jako reakční složce, může jít o atom halogenu, methylsulfonyl, tolylsulfonyl nebo trifluorsulfonyl, zvláště výhodný je trifluorsulfonyl.

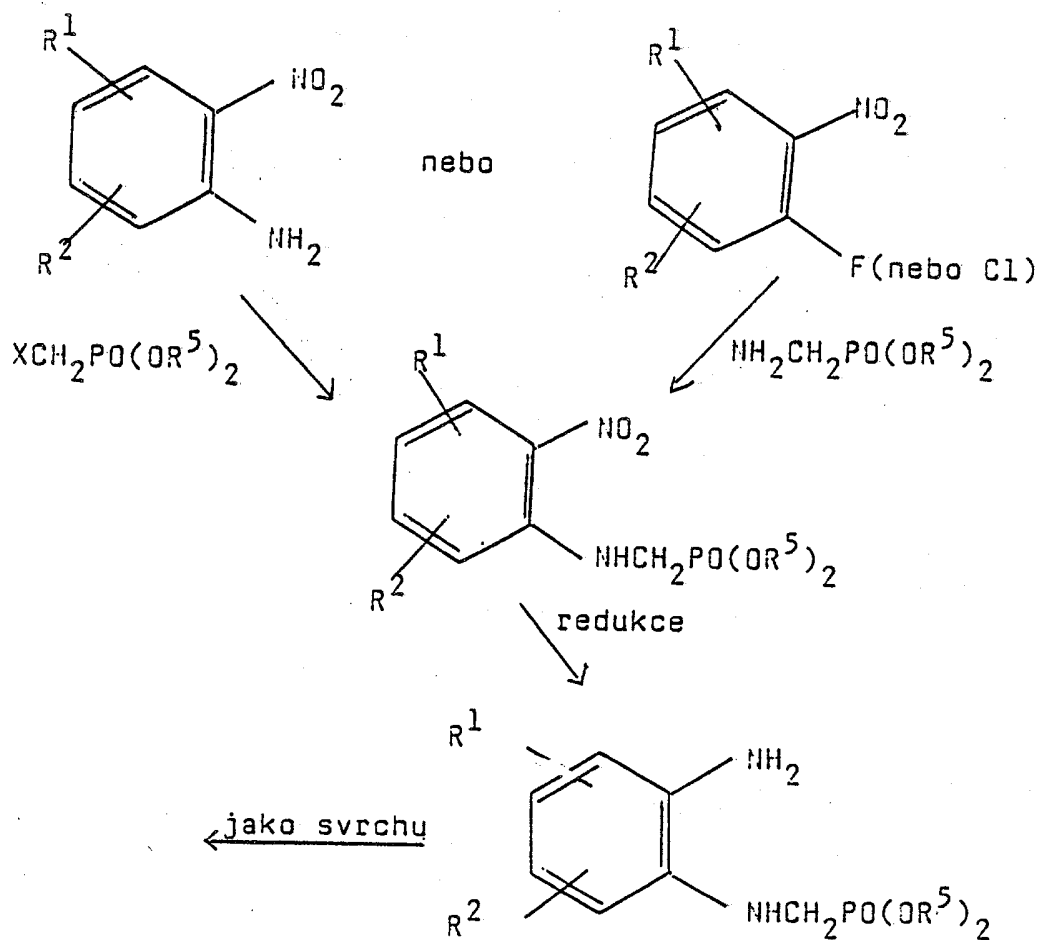
Chráněný precursor benzimidazolylalaninu je možno získat v opticky čisté formě enenacioselektivní syntézou z N-chráněného esterového derivátu kyseliny asparagové v konfiguraci M nebo S způsobem podle publikace Nestor a další, J. Med. Chem.

27, 320 (1984). Odstranění ochranné skupiny z alkylfosfonylovaného meziproductu je možno uskutečnit hydrolýzou v kyselém nebo zásaditém prostředí, hydrogenolýzou a/nebo působením trimethylsilylbromidu v závislosti na povaze ochranné skupiny, kterou je nutno odstranit. Tyto stupně je možno kombinovat nebo provádět v různém pořadí, tak jak je to vhodné nebo nutné. V případě, že R^3 znamená benzyl, R^4 znamená benzyloxykarbonyl a R^5 znamená 4-nitrobenzyl, je možno provést úplné odstranění ochranných skupin hydrogenolýzou v jediném stupni.

Je také možno postupovat tak, že se uvede do reakce o-fenylendiamin s alkylfosfonátovým esterem jako druhou reakční složkou za vzniku diaminomeziproductu, který se pak nechá dále reagovat způsobem podle svrchu uvedené publikace Nestor a dalších za vzniku chráněného meziproductu, který se pak zbaví ochranných skupin podle následujícího reakčního schématu:



V těch případech, v nichž je substituce pro R^1 a R^2 na benzimidazolovém systému asymetrická a alkylací působením alkylfosfonátového esteru by při svrchu uvedené reakci vznikla diastereomerní směs produktů, bylo by zapotřebí frakční krystalizace nebo chromatografie k oddělení jednotlivých produktů. Tomu je možno zabránit tak, že se užijí příslušné výchozí látky, poskytující požadovaný prekursor. Postupuje se tedy tak, že se uvede do reakce příslušně substituovaný o-nitroanilin nebo o-halogennitrobenzen s alkylfosfonátovým esterem nebo amino-fosfonátovým esterem jako druhou reakční složkou, čímž se získá příslušný meziprodukt, který se pak podrobí další reakci způsobem podle svrchu zmíněné publikace Nestora a dalších s následným odstraněním ochranných skupin za vzniku požadovaných výsledných produktů, podle následujícího reakčního schématu:



Výchozí materiály pro svrchu uvedené postupy se běžně dodávají nebo je možno je připravit známými postupy, uvedenými v chemické literatuře.

Sloučeniny podle vynálezu mohou tvořit farmakologicky přijatelné soli z farmakologicky přijatelných organických i anorganických kyselin, jako jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sulfonová, sírová, fosforečná, dusičná, maleinová, fumarová, benzoová, askorbová, pamoová, jantarová, methansulfonová, octová, propionová, vinná, citronová, mléčná, jablečná, mandlová, skořicová, palmitová, itakonová a benzensulfonová. Sloučeniny podle vynálezu jako fosfonokarboxylové kyseliny jsou schopné tvořit karboxyláty alkalických kovů a kovů alkalických zemin s farmakologicky přijatelnými kationty, odvozenými od amoniaku a od bazických aminů. Příkladem těchto kationtů mohou být kation amoniový, mono-, di- a triethylamoniový, mono-, di- a trimethylamoniový, mono-, di- a tripropylamoniový (n- i iso-), ethyldimethylamoniový, benzyldimethylamoniový, cyklohexylamoniový, benzylamoniový, dibenzylamoniový, piperidiniový, morfoliniový, pyrrolidiniový, piperaziniový, 1-methylpiperidiniový, 4-ethylmorfoliniový, 1-isopropylpyrrolidiniový, 1,4-dimethylpiperaziniový, 1-n-butylpiperidiniový, 2-methylpiperidiniový, 1-ethyl-2-methylpiperidiniový, mono-, di- a triethanolamoniový, ethyldiethanolamoniový, n-butylmonoethanolamoniový, tris(hydroxymethyl)-methylamoniový, fenylmonoethanolamoniový a podobně.

Sloučeniny podle vynálezu jsou kompetitivními antagonisty NMDA, použitelnými při léčbě křečí, ischemie mozku, mrtvice nebo poranění míchy, při poruchách centrální nervové soustavy, jako je senilní demence, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova chorea a jiné dominantní nebo recesivní spinocerebellární degenerace. Uvedené látky mohou být zvláště užitečné jako preanestetické a neuroprotektivní látky při riskantních chirurgických zákrocích, například při chirurgii mozku a míchy nebo

po úrazech a všude tam, kde možnost dočasné zástavy srdeční činnosti nebo dýchání může způsobit částečné, dočasné nebo úplné přerušování krevního zásobení mozku. Další výhodou při použití těchto látek před celkovou anestezií je jejich mírné anxiolytické a sedativní působení a také to, že působí pouze krátkodobé poruchy paměti a mimoto mohou zvýšit účinek anestetik, takže je možno je použít v nižších dávkách.

Uvedené látky je tedy možno využít při prevenci příliš velké stimulace receptorů excitačních aminokyselin v mozku i v míše.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat jako takové nebo spolu s farmaceutickým nosičem a je možno je zpracovávat na lékové formy, vhodné pro perorální podání, například tablety, kapsle a podobně. Sloučeniny je možno zpracovávat spolu s běžnými nosiči, jako jsou uhličitany hořečnatý, stearan hořečnatý, mastek, cukr, laktosa, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragakantová pryž, methylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosity, vosk s nízkou teplotou tání, kakaové máslo a podobně. Je možno užít také různá ředidla, aromatizující látky, pomocná rozpouštědla, kluzné látky, činidla, napomáhající vzniku suspenze, pojiva, činidla, usnadňující rozpad tablet a podobně. Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat také parenterálně ve formě injekcí, v tomto případě jde o sterilní roztoky, obsahující další rozpuštěné látky, například dostatečné množství chloridu sodného nebo glukosy k zajištění isotonicity roztoku.

Použití dávky se budou měnit v závislosti na typu farmaceutického prostředku, na způsobu podání, závažnosti příznaků a dalších okolnostech. Léčení je obvykle zahájeno podáváním nižších než optimálních dávek sloučeniny. Pak se dávka zvyšuje až do dosažení optimálního účinku za daných okolností. Sloučeniny podle vynálezu se s výhodou podávají v dávkách, jimiž je možno dosáhnout dobrých účinků bez výskytu nežádoucích vedlejších účinků, a to buď jenou denně nebo v dílčích dávkách, podávaných několikrát v průběhu dne.

Účinnost kompetitivních antagonistů NMDA podle vynálezu je možno prokázat standardními farmakologickými zkouškami, které prokazují jejich schopnost in vitro způsobit inhibici vazby $^3\text{HCCP}$ v mozkové tkáni krysy i jejich antagonismus proti NMDA in vivo při křečích u myši.

V následujících příkladech bude osvětlen způsob výroby a zkoušky na farmakologickou účinnost sloučenin podle vynálezu.

Enantiomerní čistota v jednotlivých příkladech byla stanovena modifikací způsobu podle publikace Tapuh Y., Miller N., Karger B. L., Journal of Chromatography, 1981, 205, 325 - 337.

Příklady provedení vynálezu

Příprava /bis-(4-nitrofenylmethoxy)fosfinyl/methylesteru kyseliny trifluormethansulfonové

Roztok 3,82 g, 10,0 mmol di-4-nitrobenzylhydroxymethylfosfonátu (Hoffmann, M., Synthesis, 1988, 62) a 0,87 g, 11,0 mmol pyridinu v 50 ml dichlormethanu se zchladí na teplotu -10 až -20 °C a při této teplotě se přidá 3,1 g, 11,0 mmol anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové a směs se jednu hodinu míchá při teplotě -10 °C. Pak se roztok promyje 2 x 50 ml chladné 1N kyseliny chlorovodíkové, 3 x 50 ml chladné vody, načež se vysuší síranem hořečnatým. Roztok se zfiltruje, rozpouštědlo se odpaří, výsledný olej stáním tuhne. Ve výtěžku 80 % se tímto způsobem získá 4,18 g produktu, který je dostatečně čistý pro další reakci. Analytický vzorek se získá chromatografií na sloupci silikagelu (Grade II-III) při použití ethylacetátu jako elučního činidla. Příslušné frakce se odpaří a odparek se nechá krystalizovat ve směsi dichlormethanu a hexanu, teplota tání po usušení je 73 až 75 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,2 (d, 4H), 7,5 (d, 4H), 5,2 (m, 4H), 4,8 (d, 2H),

Hmotové spektrum (+FAB) 515 (M + H)⁺.

Elementární analýza pro C₁₆H₁₄N₂O₁₀PSF₃

vypočteno C 37,36, H 2,74, N 5,45 %

nalezeno C 37,27, H 3,03, N 5,52 %.

Příklad 1

Kyselina R-alfa-amino-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-
-2-propionová

30 g, 0,07 mol benzyl-N-(benzyloxykarbonyl)-3-(2-benzimidazolyl)-D-alaninátu (připraveného podle publikace Nestor a další, J. Mech. Chem., 1984, 27, 320), 23,04 g, 0,076 molu /diethoxyfosfinyl/methylesteru kyseliny trifluormethansulfonové a 37 g, 0,268 molu bezvodého uhličitanu draselného se smíchá v 500 ml acetonitrilu při teplotě místnosti 20 hodin. Směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se rozpustí v dichlormethanu. Dichlormethan se promyje 500 ml vody, 2x300 ml 5% hydrogenuhličitanu sodného, znovu 300 ml vody a pak se suší síranem hořečnatým. Roztok se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za vzniku 43 g pryžovité látky, která se rozpustí ve 300 ml dichlormethanu a produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije gradient methylenchloridu a ethylacetátu. Frakce produktu o R_f 0,17 při použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 26 % získá 10,6 g produktu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,7 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,3 (s, 5H), 7,2 (s, 2H), 6,9 (d, 1H), 5,2 - 5,0 (m, 5H), 4,4 - 4,2 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 4H), 3,6 (dd, 1H), 3,4 (dd, 1H), 1,2 (t, 3H), 1,1 (t, 3H).

Hmotové spektrum (+FAB) 580 (M + H)⁺.

10,6 g, 0,0183 molu tohoto materiálu se rozpustí ve 300 ml kyseliny octové a protřepává s 1 g 10% paladia na aktivním uhlí při tlaku 0,1 MPa vodíku při teplotě místnosti tak dlouho, až se vodík přestane přijímat, směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se odpařuje současně se 4 x 100 ml dioxanu. 3 g odparku se užije k provedení IR, NMR a hmotového spektra, je možno prokázat odstranění benzylové ochranné skupiny. Pak se 7,5 g odparku a 15 g, 0,1 molu trimethylsilylbromidu zahřívá pod dusíkem na teplotu varu pod zpětným chladičem ve 110 ml dichlorethanu celkem 1,5 hodiny. Pak se rozpouštědlo odpaří, odparek se míchá ve směsi 50 ml vody a 50 ml etheru. Vzniklá pevná látka se odfiltruje. Filtrát se odpaří, vodná vrstva se zředí 50 ml ethanolu a přidá se 10 ml propylenoxidu a směs se míchá ještě půl hodiny. Pak se ethanol odstraní odpařením a vzniklá pevná látka se spojí se svrchu získanou pevnou látkou. Tento produkt se rozpustí ve 100 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Získají se 4 g produktu, výtěžek je 65 %, vztaženo na plně chráněný meziprodukt. Produkt se nechá překrystalovat z teplé směsi 50 ml vody a 100 ml ethanolu a pak se suší ve vakuu. Ve výtěžku 37 % se získá 2,27 g produktu s teplotou tání vyšší než 310 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7,5 (t, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,5 (m, 2H).

Hmotové spektrum (-FAB) 298 (M - H)⁻.

$\alpha/\text{D}^{25} = -49,5^\circ$ (c = 1,01, 1N HCl).

HPLC analýza: enantiomerní čistota je 1S : 99R.

Elementární analýza: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5\text{P} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 38,88, H 5,41, N 12,37 %

nalezeno C 38,95, H 5,13, N 12,52 %.

Dihydrát dihydrochloridu se připraví tak, že se volná kyselina rozpustí ve 2N kyselině chlorovodíkové, roztok se odpaří do sucha a produkt se suší ve vakuu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 9,2 - 8,2 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 4,8 (m, 3H), 3,8 (d, 2H).

$[\alpha]_D^{25} = -41,6^\circ$ ($c = 1,0$, 1N HCl).

Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5\text{P} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 32,37, H 4,93, N 10,29 %

nalezeno C 32,57, H 4,87, N 10,53 %.

Příklad 2

Kyselina R-alfa-amino-5,6-dichlor-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-2-propionová

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak užije se benzyl-N-(benzyloxykarbonyl)-3-/(5,6-dichlor)-2-benzimidazolyl/-D-alaninát, připravený podle publikace Nestor a další, J. Med. Chem. 1984, 27, 320, čímž se ve výtěžku 15,3 % získá výsledný produkt, teplotu tání nelze zjistit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,55 (s, 3H), 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 4,6 (d, 2H), 4,55 (t, 1H), 3,8 (m, 2H).

Hmotové spektrum (-FAB) 366 (M - H) $^-$.

$[\alpha]_D^{25} = -50,0^\circ$ ($c = 1,01$, 1N HCl).

HPLC-analýza (volná kyselina): enantiomerní čistota 2,6S:97,4R.

Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_5\text{PCl}_2 \cdot 2\text{HCl}$

vypočteno C 29,96, H 3,20, N 9,53 %

nalezeno C 29,78, H 3,31, N 9,65 %.

Příklad 3

Kyselina R-alfa-amino-5,6-dimethyl-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-2-propionová

3,7 g, 0,8 mmol benzyl-N-(benzyloxykarbonyl)-3-/(5,6-dimethyl)-2-benzimidazolyl/-D-alaninátu (Nestor a další, J. Med. Chem., 1984, 27, 320), 5,5 g, 10 mmol /bis-(4-nitrofenylmethoxy)fosfinyl/methylesteru kyseliny trifluormethansulfonové a 5,5 g, 40 mmol práškového bezvodého K_2CO_3 se míchá ve 100 ml acetonitrilu 20 hodin při teplotě místnosti pod dusíkem. Pak se acetonitril odpaří a odparek se protřepává se 100 ml dichlormethanu a pak 2 x 100 ml vody. Dichlormethanová vrstva se promyje 2 x 100 ml 5% hydrogenuhlíčitanu sodného, 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a pak se suší síranem hořečnatým. Roztok se zfiltruje, filtrát se odpaří, získaný pryžovitý produkt se rozpustí ve 100 ml kyseliny octové a na Parrově hydrogenáčním přístroji se protřepává s 1 g 10% paladia na aktivním uhlí za přítomnosti vodíku při počátečním tlaku vodíku 0,28 MPa celkem 3 hodiny, to znamená tak dlouho, dokud neustane příjem vodíku. Roztok se zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se pak dále odpařuje současně s 3 x 50 ml, výsledný odparek se zředí 50 ml vody, směs se upraví na pH 3 přidáním 6N kyseliny chlorovodíkové, načež se zchladí a zfiltruje. 2,8 g pevné látky, usušené na vzduchu se rozpustí v 50 ml vody s 1 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, načež se produkt znovu sráží přidáním 1 ml 1N hydroxidu sodného. Produkt se promyje vodou, ethenolem a etherem. IR, NMR i hmotové spektrum jsou v souladu se spektry pro fosfonomethylaminokyselinu. Materiál se rozpustí ve 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, přidá se aktivní uhlí a směs se zchladí. Vzniklý dihydrochlorid se odfiltruje, promyje se ledovou vodou a suší ve vakuu. Ve výtěžku 37,4 % se získá 1,23 g produktu.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6 + 20\% D_2O$ (dvě kapky)): 7,75 (s, 1H), 5,7 (s, 1H), 5 - 4,75 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 2,35 (s, 3H).

Hmotové spektrum (-FA3) 326 (M - H)⁻.

$[\alpha]_D^{25} = -54,5^\circ$ (c = 1,01, 1N HCl).

HPLC-analýza: enantiomerní čistota 1S : 99R.

Elementární analýza pro $C_{13}H_{18}N_3O_5P \cdot 2HCl$

vypočteno C 39,02, H 5,04, N 10,50 %

nalezeno C 38,62, H 5,27, N 10,32 %.

Příklad 4

Kyselina R-(-)-alfa-amino-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-
-2-propionová

Postupuje se způsobem podle příkladu 3, avšak užije se
benzyl-N-(benzyloxykarbonyl)-3-(2-benzimidazolyl)-D-alaninát,
čímž se získá výsledný produkt. Po krystalizaci horké vody a
delším sušení ve vakuu se ve výtěžku 61 % získá hydrát, obsa-
hující 3,5 molu vody.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6 + DCl$): 7,95 (q, 1H), 7,8 (q, 1H),
7,55 (2H), 4,8 (m, 3H), 3,8 (d, 2H).

$[\alpha]_D^{25} = -53,1^\circ$ (c = 1,03, 1N HCl).

HPLC-analýza: enantiomerní čistota 1,3S : 98,7R.

Elementární analýza pro $C_{11}H_{14}N_3O_5P \cdot 3,5 H_2O$

vypočteno C 36,46, H 5,84, N 11,59 %

nalezeno C 36,67, H 5,64, N 11,74 %.

Dihydrochlorid se připraví rozpuštěním produktu v 5 ml
2N kyseliny chlorovodíkové a 15 ml vody s následným odpařením
do sucha.

$[\alpha]_D^{25} = -40,2^\circ$ (c = 1,0, 1N HCl).

Elementární analýza pro $C_{11}H_{14}N_3O_5P \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

vypočteno C 33,86, H 4,65, N 10,77 %

nalezeno C 33,77, H 4,59, N 10,67 %.

Příklad 5

Kyselina R-alfa-amino-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-2-propionová, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol (1:2)

1,86 g, 5 mmol volné kyseliny z příkladu 4 a 1,33 g, 11 mmol tromethaminu ve formě baze se zahřeje v 10 ml vody a sráží 100 ml ethanolu. Materiál se zfiltruje, promyje se ethanolem, pak etherem a pak se suší přes noc na vzduchu. Pak se produkt nechá překrystalovat z teplé směsi 30 ml vody a 200 ml ethanolu, odfiltruje, promyje ethanolem a suší ve vakuu oxidem fosforečným. Ve výtěžku 86,6 % se získá 2,58 g produktu.

Elementární analýza pro $C_{11}H_{14}N_3O_5P \cdot 2 C_4H_{11}NO_3 \cdot 3 H_2O$

vypočteno C 38,35, H 7,11, N 11,77 %

nalezeno C 38,39, H 6,76, N 11,86 %.

Příklad 6

Kyselina S-alfa-amino-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-2-propionová

2,85 g, 6,3 mmol benzyl-N-(benzyloxykarbonyl)-3-(2-benzimidazolyl)-L-alanináta, 3,62 g, 8,9 mmol /bis-(4-nitrofenylmethoxy)-fosfinyl/methylesteru kyseliny trifluormethansulfonové a 4 g, 28,9 mmol práškového bezvodého uhličitanu draselného se míchá ve 100 ml acetonitrilu přes noc při teplotě místnosti. Pak se postupuje způsobem podle příkladu 1, čímž se získá tetrabenzylový derivát. 4,3 g surového produktu se čistí pomocí HPLC na sloupci Waters prep 500 při použití gradientu hexanu (100 %) k ethylacetátu (100 %) jako elučního činidla. Získá se 1,0 g produktu, který se rozpustí v kyselině octové s 0,5 g 10% paladia na aktivním uhlí a produkt se hydrogenuje při tlaku vodíku 0,1 MPa. Pak se směs zfiltruje, filtrát se odpaří na rotačním odpařovači (Rotovapor),

pak se materiál dvakrát rozpustí v dioxanu a znovu odpaří, načež se smísí s 10 ml vody. Produkt se odfiltruje a usuší. Ve výtěžku 17,6 % se získá 0,35 g produktu. NMR tohoto produktu je totožné s NMR-spektrém výsledného produktu z příkladu 1.

Hmotové spektrum (+FAB) 300 (M + H)⁺.

$[\alpha]_D^{25} = +32,9^\circ$ (c = 1,45, methanol + HCl).

HPLC-analýza, enantiomerní čistota 98,2S:1,8R.

Elementární analýza pro C₁₁H₁₄N₃O₅P · H₂O

vypočteno C 41,65, H 5,08, N 13,25 %

nalezeno C 41,60, H 5,04, N 13,02 %.

Příklad 7

Kyselina R-alfa-amino-6-chlor-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-2-propanová

A) V atmosféře bezvodého dusíku se rozpustí 13,4 mmol, 4,34 g alfa-benzylesteru kyseliny N-Boc-D-asparagové v 67 ml bezvodého tetrahydrofuranu a roztok se zchladí na -10 °C. Pak se postupně přidá 13,4 mmol, 1,36 ml triethylaminu a 13,4 mmol, 1,23 ml ethylchlormravenčanu a reakční směs se 10 minut míchá při teplotě -10 °C, pak se přidá roztok 14,7 mmol, 2,1 g běžně dodávaného 4-chlor-1,2-fenylendiaminu ve 27 ml bezvodého tetrahydrofuranu, roztok se přidává pomalu. Pak se směs nechá pomalu zteplat na teplotu místnosti, pak se vlije do 150 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, chlazeného ledem, směs se extrahuje 2 x 100 ml ethylacetátu, organické extrakty se spojí a postupně se promyjí 100 ml ledového nasyceného roztoku hydrogenuhlitanu sodného a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se chromatografuje HPLC. Elucí směsí ethylacetátu a hexanu se získá 2,9 g fenylmethylesteru N⁴-(2-amino-5-chlorfenyl)-N²-((dimethylethoxy)karbonyl)-D-asparaginu.

B) Roztok 4,8 mmol, 2,15 g tohoto oleje v 70 ml ledové kyseliny octové se zahřívá 5 hodin na teplotu 70 °C za nepřístupu vody. Pak se směs odpaří ve vakuu a odparek se podrobí rychlé chromatografii na 60 g silikagelu. Elucí 20% ethylacetátem v hexanu se získá 1,6 g fenylmethylesteru kyseliny 6-chlor-alfa-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-1H-benzimidazol-2-propionové ve formě oleje.

C) Roztok 3,7 mmol, 1,6 g oleje ze stupně B v 50 ml acetonitrilu se smísí při teplotě 25 °C v atmosféře bezvodého dusíku se 4,1 mmol, 1,115 g /dimethoxyfosfinyl/methylesteru kyseliny trifluormethansulfonové a 10 mmol, 1,33 g bezvodého práškového uhličitanu draselného. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 25 °C, pak se zfiltruje, promyje 20 ml methylenchloridu, filtráty se spojí, odpaří ve vakuu a odparek se dělí mezi methylenchlorid a vodu. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na 60 g silikagelu. Elucí směsí chloroformu a ethylacetátu se získá 1,4 g fenylmethylesteru kyseliny 6-chlor-1-/(dimethoxyfosfinyl)methyl/-alfa-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-1H-benzimidazol-2-propionová ve formě oleje.

D) Roztok 2,5 mmol, 1,4 g roztoku oleje ze stupně C ve 20 ml ledové kyseliny octové se hydrogenuje za přítomnosti 140 mg 10% paladia na aktivním uhlí přibližně 3 hodiny při teplotě 25 °C. Pak se reakční směs propláchne plynným dusíkem, zfiltruje se (Solka-floc), filtrační koláč se promyje 10 ml kyseliny octové a filtrát se odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se stripuje s 2 x 10 ml toluenu a odpaří ve vysokém vakuu, čímž se získá 1,15 g kyseliny 6-chlor-1-/(dimethoxyfosfinyl)methyl/-alfa-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-1H-benzimidazol-2-propionové ve formě oleje.

E) 1,9 mmol, 0,9 g oleje ze stupně D se zahřívá 45 minut ve 20 ml 6N kyseliny chlorovodíkové na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs odpaří do sucha ve vakuu, odparek se stripuje s 2 x 20 ml toluenu a pak se nechá krystalizovat ze směsi horké vody a acetonitrilu, čímž se získá 330 mg produktu s teplotou tání 198 až 200 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆ - 1 kapka DCl, 400 MHz): 3,87 (dd, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 7,2 Hz, 2H, CH-CH₂), 4,86 (t, J = 7,2 Hz, 1H, CH-CH₂), 4,96 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 32,7 Hz, 2H, CH₂-P), 7,59 (dd, J₀ = 3,7 Hz, J_m = 2 Hz, 1H, H-5), 7,83 (d, J₀ = 3,8 Hz, 1H, H-4), 8,13 (d, J_m = 1,9 Hz, 1H, H-7).

Elementární analýza pro C₁₁H₁₃ClN₃O₅P . 0,8 HCl . H₂O

vypočteno C 36,62, H 4,47, N 11,64 %

nalezeno C 36,32, H 4,55, N 11,35 %.

Příklad 8

Kyselina R-alfa-amino-5-chlor-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-2-propionová

A) Postupuje se způsobem podle příkladu 7A, avšak získaný odparek se nečistí, avšak užije se jako takový přímo v následujícím stupni.

B) Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 73, avšak získaný odparek se nečistí, nýbrž se přímo užije v následujícím stupni.

C) 21,8 mmol, 94 g oleje, získaného ze stupně 3 (směs 5- a 6-chlorregioisomeru) ve 250 ml acetonitrilu se najednou smísí pod bezvodým dusíkem a za míchání s 24 mmol, 6,529 g /dimethoxy-fosfynyl/methylesteru kyseliny trifluormethansulfonové a 65 mmol, 8,97 g bezvodého práškového uhličitanu draselného. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 25 °C, zfiltruje se a promyje se

acetónitrilem. Filtrát se odpaří a odparek se dělí mezi vodu a methylenchlorid. Organická vrstva se oddělí, vysuší a odpaří ve vakuu do sucha. Odparek se chromatografuje HPLC, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a hexanu, čímž se získají 4 g fenylmethylesteru kyseliny 5-chlor-1-/(dimethoxyfosfínyl)methyl/-alfa-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-1H-benzimidazol-2-propionové ve formě oleje.

D) Roztok 7,25 mmol, 4 g oleje ze skupně C v 60 ml ledové kyseliny octové se hydrogenuje za přítomnosti 400 mg 10% palladia na aktivním uhlí při teplotě 25 °C za atmosférického tlaku celkem 4 hodiny. Pak se směs propláchne dusíkem, zfiltruje se (Solka-floc), promyje se 20 ml kyseliny octové a filtrát se odpaří ve vakuu do sucha. Odparek se stripuje s 2 x 20 ml toluenu a pak se odpaří ve vysokém vakuu, čímž se získá 3,43 g kyseliny 5-chlor-1-/(dimethoxyfosfínyl)methyl/-alfa-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-1H-benzimidazol-2-propionové.

E) 7,2 mmol, 3,43 g oleje ze stupně D se zahřívá 50 minut v 60 ml 6N kyseliny chlorovodíkové na teplotu varu pod zpětným chladičem. Směs se odpaří ve vakuu do sucha a odparek se ještě jednou odpaří s 15 ml vody. Pak se odparek suší ve vysokém vakuu, načež se nechá krystalizovat z horké směsi vody a acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, promyje se 10 ml etheru a suší oxidem fosforečným při teplotě 60 °C při tlaku 133 Pa, čímž se získá 1,4 g požadovaného produktu s teplotou tání 113 až 116 °C za rozkladu.

¹H-NMR (DMSO-d₆ + 1 kapka DCl, 400 MHz): 3,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H, CH-CH₂), 4,83 (t, J = 6,8 Hz, 1H, CH-CH₂), 4,95 (m, 2H, CH₂-P), 7,61 (dd, J₀ = 3,9 Hz, J_m = 1,9 Hz, 1H, H-6), 7,91 (d, J_m = 1,7 Hz, 1H, H-4), 7,96 (u, J₀ = 3,9 Hz, 1H, H-7).

Elementární analýza pro C₁₁H₁₃ClH₃O₅P . HCl

vypočteno	C 35,69, H 3,81, N 11,35 %
nalezeno	C 35,97, H 3,94, N 11,26 %.

Příklad 9

Kyselina S-alfa-amino-5,6-dichlor-1-(fosfonomethyl)-1H-benzimidazol-2-propionové

Tato látka se připraví způsobem podle příkladu 7, teplota tání je 230°C za rozkladu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 + kapka DCI): 3,78 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 4,72 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CH-CH_2), 4,86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 3,06 (s, 1H, Ar-H), 8,23 (s, 1H, Ar-H).

Hmotové spektrum (-FAB) m/e: 366 (M-H^-),

$[\alpha]_D^{25} = +58,3^{\circ}$ (1N HCl).

Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{P} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

vypočteno C 32,69, H 3,99, N 10,39 %

nalezeno C 32,66, H 4,13, N 10,34 %.

Příklad 10

Sloučeniny podle vynálezu byly zkoumány na svou kompetitivní antagonistickou účinnost proti NMDA svojí schopností nahradit triciovanou kyselinu 3-(2-karboxypiperazin-4-yl)-propyl-1-fosfonovou, CPP, která je známou kompetitivní látkou, antagonizující NMDA, v homogenátech mozkové kůry frontálního laloku krysy při vazné zkoušce při použití $^3\text{HCPP}$ in vitro.

Uvedená zkouška se provádí následujícím způsobem:

Krasy se dekapitují a jejich mozky se okamžitě vyjmou, zváží a uloží do přibližně 15-násobného objemu ledově chladné 10% sacharosy. Každý mozek se homogenizuje při použití skleněného homogenizátoru, opatřeného teflonovým pístem, dvanáct zdvihů, 840 ot/min (Potter Elvehjem). Homogenát se pak nechá odstředit 10 minut při 1000 g. Výsledná usazenina

se odloží a supernatant se odstředí při 20 000 g celkem 20 minut. Surová usazenina mitochondrií se znovu uvede do suspenze v destilované vodě, chlazené ledem a pak se disperguje (Brinkmann Polytron PT-10, nastavení 6) celkem 30 sekund. Pak se suspenze odstředí při 8 000 g celkem 20 minut. Výsledný supernatant se spolu se špinavým povlakem odstředí při 43 000 g 20 minut. Výsledná peleta synaptických membrán se znovu uvede do suspenze v destilované vodě, chlazené ledem a odstředí při 43 000 g celkem 20 minut.

Aby bylo usnadněno odstranění endogenního glutamátu, uvedou se membrány znovu do suspenze v 15 objemech 50 mM tris-pufu o pH 7,6 s obsahem 0,04 % Tritonu X-100, chlazeného ledem. Suspenze se inkubuje 15 minut při teplotě 37 °C a pak se odstředí při 20 000 g celkem 20 minut. Usazenina se promyje, to znamená celkem dvakrát se znovu uvede do suspenze v tomtéž pufru, chlazeném ledem a znovu odstředí 20 minut při 20 000 g. Pak se usazenina znovu uvede do suspenze v 15 objemech 50 mM tris-pufu, chlazeného ledem, materiál se rozdělí do několika zkumavek do odstředivky a znovu odstředí 20 minut při 20 000 g. Usazeniny se pak zmrazí na -70 °C pro následující použití při zkouškách na vazbu.

Při provádění těchto zkoušek se usazeniny membrán nechají roztát a znovu se uvedou do suspenze v 15 objemech 50 mM tris-pufu o pH 7,6, chlazeném ledem. Vzorky 1000 mikrolitrů suspenze membrán s obsahem 0,2 až 0,4 mg bílkoviny v 1 ml se inkubují 15 minut při teplotě 23 °C s 8 mM ³HCPP (New England Nuclear), užijí se tři vzorky pro každou zkoušku, ke vzorku se přidá ještě jeden z různých zkoumaných roztoků a pufr tak, aby výsledný objem při inkubaci byl 2 ml, užijí se malé lahvičky z plastické hmoty (Skatron). Pak se vzorky odstředí 20 minut při 48 000 g a supernatanty se odloží. Usazeniny se pak uvedou na jednu hodinu do styku s látkou, rozpouštějící tkáň (NCS, Amersham, množství 500 mikrolitrů/vzorek) na jednu hodinu. Pak se ke každému vzorku

přidá 100 mikrolitrů 4N kyseliny chlorovodíkové ke snížení chemiluminiscence při následujícím počítání. Pak se do každé lahvičky přidá 3,2 ml scintilační kapaliny (Aquasol, DuPont) a pak se lahvičky uzavřou a před počítáním 15 minut protřepávají. Pak se lahvičky uloží do počítače (například Packard 460 CD) a stanoví se radioaktivita.

Celková specifická vazba se definuje jako celková vazba, od níž se odečte vazba v přítomnosti 1 mM NMDA. Specifická vazba za přítomnosti zkoumané látky se vyjadřuje v procentech celkové specifické vazby v nepřítomnosti této látky. V případě, že se zkoumá závislost účinku účinné látky na dávce, vyjádří se výsledné výsledky v procentech vazby proti logaritmu koncentrace zkoumané látky. V tomto případě postupuje lineární regrese přímka, z níž je možno vypočítat hodnotu IC_{50} při mezích spolehlivosti 95 %.

V následující tabulce jsou uvedeny výsledky této zkoušky pro známé látky.

sloučenina	$IC_{50} \pm S.E.$	M.(mM),	(μ)
kyselina L-glutamová	64,3 $\pm$ 4,7		,3
AP7	639,2 $\pm$ 128,6		,3
NMDA	1882,6 $\pm$ 612,2		,5

S.E. = standardní chyba.

Při použití téhož testu poskytují sloučeniny podle vynálezu následující výsledky:

sloučenina z příkl.č.	IC ₅₀ , nM
1	59
2	18,2
3	123
6	63 % při 10, μ M
7	21,7
8	7
9	1010

Příklad 11

Sloučeniny podle vynálezu byly dále zkoumány na svou schopnost antagonizovat NMDA in vivo při křečích, vyvolaných NMDA u myší.

Test byl prováděn tak, že myši samci bílého švýcarského kmene (CD-1, Charles River) s hmotností 18 až 22 g byli ponecháni 18 hodin bez potravy a pak uloženi do pozorovací komory, kde byli ponecháni 30 minut, aby si zvykli na prostředí. Pak byla myším podána zkoumaná látka a po dalších 30 minutách NMDA intraperitoneálně v dávce 195 mg/kg, tato dávka obvykle způsobí z 90 % uhynutí zvířat v důsledku motorických křečí, zahrnujících nekontrolovatelné křeče zadních končetin i předních končetin a/nebo svalové křeče trupu se ztrátou napřimovacího reflexu, do 30 minut obvykle dojde k uhynutí. Byla stanovena hodnota ED₅₀ pro přežití.

K analýze získaných údajů byl užit program pro analýzu probitů PS-NONLIN (Natural Response Rate Version). Výstup z tohoto programu obsahuje statistický významný sklon křivky v závislosti účinku na dávce, ED₅₀ a 95% meze spolehlivosti pro přežití.

Kontrolní sloučeniny:

sloučenina	ED ₅₀ v % mg/kg i.p. ^x	95% meze spolehlivosti pro přežití
Diazepam	1,91	0,65 - 5,62
CPP	1,04	0,59 - 1,84
MK-801	0,19	0,14 - 0,25

^x Všechny uvedené hodnoty odpovídají probitovému modelu (při použití Pearsonova χ^2), statisticky významná je závislost účinku na dávce (sklon je statisticky významný při $p < 0,05$, test se dvěma zakončeními). Sloučeniny s dostatečnou účinností mají obvykle podle literárních údajů využití proti různým druhům křečí.

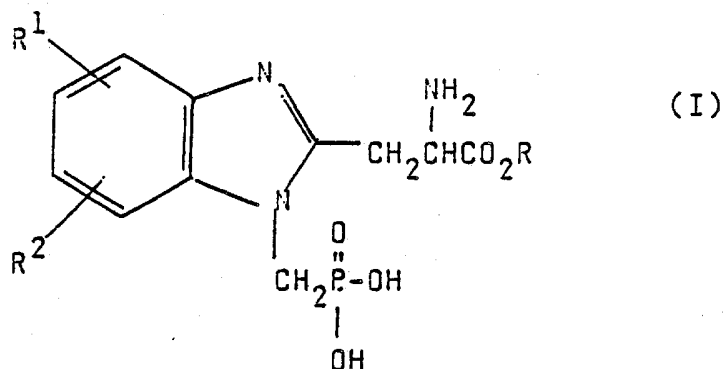
Při tomto pokusu je možno získat při použití sloučenin podle vynálezu následující výsledky:

sloučenina z příkl. č.	ED ₅₀ mg/kg i.p. nebo % přežití
1	2,0
2	2,7
3	10% při 3 mg/kg
7	<5
8	0,13
9	>10

~~Zastupuje:~~

PRIL.	URAD PROVYNALEZY A OBJEVY	09. X. 92	DOSTO	056887	3083-92
				056887	3083-92

1. Benzimidazolfosfonoaminokyseliny obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, benzył nebo pivaloyloxymethyl,

R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, trifluormethyl, trifluormethoxykupinu, methansulfonylamino skupinu, acetylaminoskupinu nebo atom halogenu, nebo společně tvoří methylenedioxykupinu,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

2. Kyselina R-alfa-amino-1-(fosfonmethyl)-1H-benzimidazol-2-propionová.

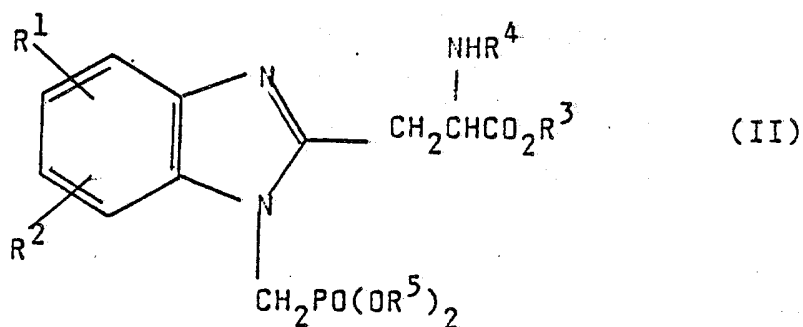
3. Kyselina R-alfa-amino-5,6-dichlor-1-(fosfonmethyl)-1H-benzimidazol-2-propionová.

4. Kyselina R-alfa-amino-5,6-dimethyl-1-(fosfonmethyl)-1H-benzimidazol-2-propionová.

5. Kyselina R-alfa-amino-6-chlor-1-(fosfonomethyl)-
-1H-benzimidazol-2-propionová.

6. Kyselina R-alfa-amino-5-chlor-1-(fosfonomethyl)-1H-
-benzimidazol-2-propionová.

7. Způsob výroby benzimidazolfosfonoaminokyselin obecného
vzorce I podle nároku 1 a jejich solí, přijatelných z farmaceu-
tického hlediska, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
zbví ochranných skupin sloučenina obecného vzorce II



kde

R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam,

R^3 a R^4 znamenají ochranné skupiny na aminokyselinách běžného
typu a

R^5 znamená ochrannou skupinu na kyselině fosfonové,

načež se popřípadě esterifikuje karboxylová skupina za vzniku
sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku,
alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, benzyl nebo pivaloyloxymethyl
a popřípadě se získaný produkt obecného vzorce I převede na
svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se ochranné skupiny odstraní hydrolýzou v kyselém

nebo zásaditým prostředím hydrogenolýzou a/nebo působením trimethylsilylbromidu.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se působí na sloučeninu obecného vzorce II, v němž R^3 znamená benzyl, R^4 znamená benzyloxykarbonyl a R^5 znamená 4-nitrobenzyl a ochranné skupiny se odstraňují v jediném stupni hydrogenolýzou.

10. Způsob podle nároku 7 nebo 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se odstraní ochranné skupiny ze sloučeniny obecného vzorce II, v němž R^3 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo benzyl a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam.

11. Způsob podle nároku 7, 8 nebo 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^4 znamená terc.butoxykarbonyl nebo benzyloxykarbonyl a ostatní symboly mají význam, uvedený v nárocích 7, 8 nebo 10.

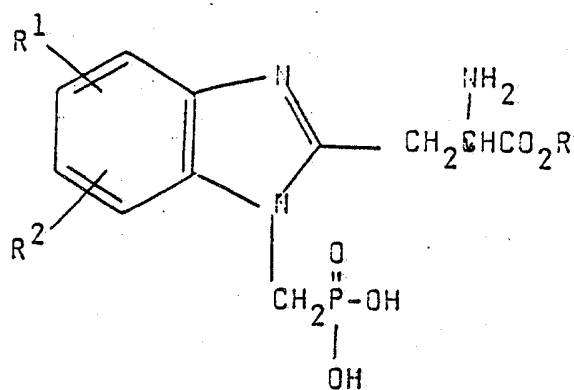
12. Způsob podle nároků 7, 8, 10 nebo 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, benzyl nebo 4-nitrobenzyl a ostatní symboly mají význam, uvedený v nárocích 7, 8, 10 nebo 11.

13. Farmaceutický prostředek s antagonistickým účinkem proti NMDA, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároků 1 až 6 nebo sůl této látky, přijatelnou z farmaceutického hlediska spolu s farmaceutickým nosičem.

Zastupuje:


Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ

Anotace PV



(I)

