

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201564 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 K 5/02
A 61 K 37/64

(22) Bejelentés napja: 1988.12.14. (21) 6423/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(132,373) 1987.12.15. US

(40) Közzététel napja: 1989.05.29.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.11.28.

(72) Feltaláló:
ROSATI Robert Louis,
Stonington, Connecticut, US

(73) Szabadalmaz:
Pfizer Inc., New York,
N. Y., US

(54) ELJÁRÁS DIPEPTID RENIN INHIBITOROK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az (I) általános képletben

HET az A. képlet-csoport egyik tagja, vagy egy (B) általános képletű csoport - e képletben

X hidrogénatom, alkil- vagy cianocsoport, vagy fluor-, klór- vagy bróm-atom,

Y hidrogénatom,

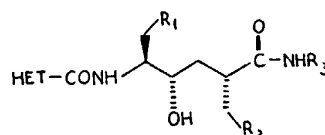
R₄ hidrogénatom vagy alkilcsoport, n értéke 0-2 -,

R₁ cikloalkil- vagy i-propil-csoport,

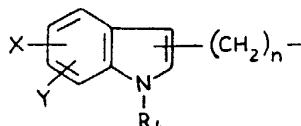
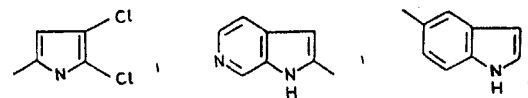
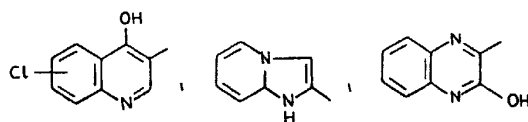
R₂ alkil-, fenil-, vinil-, metil-vinil-, dimetil-vinil-, halogén-vinil-, hidroxi-alkil-, azido-alkenil-, azido-metil- vagy amino-alkil-csoport, és

R₃ hidrogénatom, alkil- vagy morfolino-etil-csoport.

E vegyületek a renin enzim angiotenzin-hasító aktivitásának gátlására használhatók fel.



A. képlet-csoport



(B)

HU 201564 B

A leírás terjedelme: 10 oldal, 3 rajz, 23 ábra

A találmány tárgya eljárás új, egyszerű szerkezetű dipeptid-amidok és ezek származékai előállítására, amelyek vérnyomáscsökkentő hatóanyagokként alkalmazhatók.

A renint, ezt a fehérjebontó enzimet - amelynek molekulatömege kb. 40.000 - a vese termeli és választja ki a vérbe. Ismeretes,

hogy a renin in vivo aktivan elbontja a természetes előfordulású plazma glikoproteint, az angiotenzint. Az emberi angiotenzin esetében a bontás az angiotenzin N-terminálisán, a 10. (leucin) és a 11. (valin) aminosav-maradék közötti kötésen következik be:

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Ser-Glu-
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

A renin említett bontó hatása folytán keletkező cirkuláló N-terminális decapeptidet (angiotenzin I) a szervezet egy - angiotenzin II-ként ismert - oktapeptiddé bontja le. 15 Az angiotenzinről ismert, hogy ez hatásos presszor-anyag, azaz olyan vegyület, amely a vérnyomás jelentős emelkedésének indukálására képes. Feltételezhetően oly módon hat, hogy a véredények összehúzódását váltja ki 20 és a nátrium-retenciós hatással rendelkező aldosteron hormonnak a mellékveséből való felszabadulásához vezet. így a renin-angiotenzin rendszert kiváltó tényezőnek tekintik a magas vérnyomás és a vértolulás által elő- 25 idézett szívbénulás egyes formái esetében.

A renin-angiotenzin rendszer működésével összefüggő káros hatások enyhítésének egyik módja olyan anyagoknak a szervezetbe való bevitele, amelyek képesek a renin an- 30 giotenzin-bontó hatásának gátlására. Számos ilyen anyagot ismerünk, ideértve az antirenin-antitesteket, a pepstatint és a természetben előforduló foszfolipid vegyületeket. Az 1982.02.02-n közzétett 45.665 számú euró- 35 pai szabadalmi bejelentés egy renin-gátló polipeptid származék sorozatot ismertet. Ezek a következő általános képlettel írhatók le:

X-Y-Pro-Phe-His-A-B-Z-W, 40

amely képletben

X jelentése hidrogénatom vagy amino-védő- 45 csoport,

Y közvetlen kötést jelenthet,

B jelentése lipofil aminosav maradék,

Z jelentése aromás aminosav maradék,

W jelentése lehet hidroxicsopót és

A jelentése - egyebek mellett - egy 50

-NH-CH/R¹-CH/OH/-CH₂-CH/R²-CO-

általános képletű csoport, amelyben

R¹ és R² lipofil vagy aromás oldalláncot je- 55 lenthet.

Az említett közzétett szabadalmi bejelentésben közölt meghatározások nem foglalják magukban azt az esetet, hogy A vagy Z je- 60 lentése sztatín vagy B jelentése lizin lehetne.

Az 1983.04.20-án közzétett 77.028A számú európai szabadalmi bejelentés renin-gátló po- 65 lipeptid vegyület sorozatot ismertet, amely vegyületek egy nem-terminális sztatín vagy sztatín-származék maradékot tartalmaznak.

Ebbe a sorozatba olyan vegyületek is tartoznak, amelyek a fenilalanin-hisztidin-sztatín szekvenciát tartalmazzák.

A 132.304A számú európai szabadalmi bejelentés ugyancsak sztatint tartalmazó polipeptidek alkalmazását - reningátló vérnyomáscsökkentő szerként - tárgyalja, míg a 114.993A számú európai szabadalmi bejelentés ciklosztatint tartalmazó polipeptideket ismer- 5 tet, amelyek reningátló vérnyomáscsökkentő szerként használhatók fel.

A találmány szerinti egyszerű szerkezetű reningátló amid-származékok, amelyek vérnyomáscsökkentő szerként használhatók fel, az (I) általános képlettel írhatók le:

Az (I) általános képletben

HET jelentése az A. képletcsoport egyik tag- 60 ja vagy egy (B) általános képletű vegyület; e képletben

X jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, ciano-csoport vagy fluor-, klór- vagy brómatom;

Y jelentése hidrogénatom,

R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 65 szénatomos alkilcsoport,

n 0-2 közötti egész szám,

R₁ jelentése 6-8 szénatomos cikloalkil- vagy i-propil-csoport,

R₂ jelentése 3-5 szénatomos alkil-, fenil-, vinil-, metil-vinil-, dimetil-vinil-, halogén-vinil-, hidroxil-(1-3 70 szénatomos)-alkil-, azido-(2-5 szénatomos)-alkenil-, azido-metil-, vagy amino-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport és

R₃ jelentése hidrogénatom 1-6 szénatomos alkil- vagy morfolino-etil-csoport.

Az utóbbi vegyület-csoporton belül ki- 75 tüntetettek azok a vegyületek, amelyekben HET jelentése (B₁) általános képletű csoport, és ebben R₁ jelentése ciklohexil- és R₃ jelentése metil-csoport. Ugyancsak kitüntetettek azok az előbbi típusú vegyületek, amelyekben X jelentése 5-klóratom, Y jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése hidrogénatom, n értéke 0 és R₃ jelentése i-propil- vagy -C(Cl)=CH₂ csoport, valamint amelyekben X és 80 Y jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése metil-csoport, n értéke 0 és R₂ jelentése i-propil-csoport.

A kitüntetett vegyületek második csoportjában HET jelentése (B₂) általános képletű csoport, amelyben R₁ jelentése ciklohexil- 85 csoport és R₃ jelentése metilcsoport. Külö-

nösen kitüntetettek azok a vegyületek, amelyekben X jelentése 5-klóratom, Y jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése hidrogénatom, n értéke 0 és R₂ jelentése -CH(OH)CH₃-csoport.

A kitüntetett vegyületek harmadik csoportjában a HET általános képletű csoport a (B₃) általános képlettel írható le, amelyben R₁ jelentése ciklohexilcsoport és R₂ jelentése metil-vinil-csoport. Különösen kitüntetettek azok a vegyületek, amelyekben X jelentése 5-klóratom, Y jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése hidrogénatom, n értéke 0, R₂ jelentése -CH=CHCH₃ csoport és R₃ jelentése metil-csoport, ill. amelyekben X jelentése 5-klóratom, Y jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése hidrogénatom, n értéke 0, R₂ jelentése -CH=CHCH₃-csoport és R₃ jelentése morfolino-etil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek in vivo vérnyomáscsökkentő hatást fejtenek ki emlősökben, elsősorban emberben. Ennek az aktivitásnak legalább is jelentős hányada e vegyületek azon képességével függ össze, hogy ezek gátolják az angiotenzin renin által okozott elbomlását. Bár nem kívánjuk korlátozásként bevezetni a mechanizmusra vonatkozó következő elméletet, valószínűnek tartjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek renin-gátló aktivitása olyan mechanizmus szerint érvényesül, hogy ezek (az angiotenzinhez képest) szelektíve kötődnek a reninhez. A találmány szerinti vegyületek a renin vonatkozásában szelektív enzimgátló aktivitást fejtenek ki. Alacsony molekulásúlyuk következtében előnyös oldhatósági jellemzőket mutatnak vizes közegben, ezenkívül felszívódásuk jobb (ez megvalósíthatóvá teszi az orális bevitelt) és üzemi méretekben reális költségek mellett állíthatók elő. A találmány szerinti vegyületek vértolulás következtében fellépő szívbénulás ellen is alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek a szakember által ismert eljárások segítségével állíthatók elő. A heterociklusos savak az amidok előállításával kapcsolatban a szakember által jól ismert kapcsolási eljárások szerint kapcsolhatók össze a megfelelő amino-laktonnal. Ennek a konkrét vegyület-sorozatnak az esetében előnyben részesítjük karbodiimidek és az N-hidroxi-benzotriazol alkalmazását a heterociklusos savak aktivált észterteinek előállítására, bár számos más csoport is alkalmazható, amelyekről ismert, hogy aktivált észtereket képeznek. A szükséges sav és a megfelelő amino-lakton összekapcsolására egy másik kitüntetett eljárás szerint dietil-cianofoszfát alkalmazható. Erről a reagensről ugyancsak jól ismert az, hogy alkalmazható az amidok előállítására.

A megfelelő heterociklusos sav és az amino-lakton összekapcsolását követően a laktont egy aminnal kezeljük; ennek eredményeként a keresett hidroxami-keletkezik, amely rendelkezik az ilyen vegyületekre jellemző vérnyomáscsökkentő hatás biztosításá-

hoz szükséges, kívánt sztereokémiai tulajdonságokkal.

Az ilyen vegyületek előállításához szükséges kiindulási anyagokat a jelen leírásban ismertetjük vagy ezek az irodalomban közölt eljárásokkal állíthatók elő. A 0212903(A2) közzétételi számú európai szabadalmi bejelentés polipeptidok előállítását írja le, az általunk alkalmazotthoz hasonló amino-lakton felhasználásával. Ezenkívül több heterociklusos sav a kereskedelmében hozzáférhető.

E vegyületek azon képessége, hogy a renin gátlása révén vérnyomáscsökkentő szerként hatnak, a következő in vitro vizsgálattal mutatható ki.

A renin angiotenzin-bontó aktivitásának in vitro gátlása

Egészséges laboratóriumi dolgozóktól vérplazmát vettünk le; a mintákat összeöntöttük és kívánt időn át fagyaszttva tároltuk. Felhasználás előtt ebből a plazmából egy alikvot mennyiséget felolvasztunk, centrifugálunk és a felülúszót proteáz-inhibitorokkal keverjük össze, majd pufferrel pH-ját 7,4-re állítjuk be. A plazma-felülúszóhoz illetve ebből vett különböző alikvot mennyiségekhez különböző koncentrációkban renin-inhibitorokat adagolunk és a kapott keverékeket (310 lambda) 3 órán át 37 °C-on inkubáljuk, renin-inhibitormentes kontroll keverékekkel együtt. Inkubálás után a reakciókat jeges vízbe merítéssel leállítjuk és mindegyik keverékben meghatározzuk az angiotenzin I mennyiségét, angiotenzin I antitestek alkalmazásával. Összehasonlítva az egy renin-inhibitor jelenlétében képződött angiotenzin I mennyiségét azzal, amely az inhibitor távollétében keletkezik, kiszámítjuk a gátlás százalékos értékét. Két párhuzamos inkubáció során kapott adatokat használunk fel több, egymástól különböző inhibitor koncentráció esetében. Így kiszámítható - a különböző inhibitorokra vonatkozóan - az az inhibitor koncentráció az inkubálási keverékben, amely a renin angiotenzin-bontó aktivitása 50%-os gátlásához szükséges, azaz az inhibitor IC₅₀ értéke.

A reakció leállítása után az inkubálási reakcióelegyben az angiotenzin I mennyiségét radioimmun vizsgálattal határozzuk meg. Ehhez a Becton, Dickinson et Co. (Orangeburg, N. Y.) által forgalombahozott renin radioimmun vizsgálati készlet egyes elemeit használjuk fel. Ez a radioimmun vizsgálat Haber és munkatársai eljárásán [J. Clin. Endocrinol. 29, 1349-1355 (1969)] alapul.

A találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő szerekként orális vagy parenterális beviteli mód igénybevételével alkalmazhatók; egyszerűség és a beteg kényelme szempontjából előnyben részesítjük az előbbi. Ezeket a vérnyomáscsökkentő vegyülete-

ket rendszerint - orálisan - a napi kb. 0,1 mg - kb. 20 mg/testtömeg-kg/nap dózistartományba eső dózisban adagoljuk, míg parenterális bevitel esetében a kb. 0,1 mg - kb. 5 mg/testtömeg-kg/nap tartomány vehető figyelembe. 5
Eltérések szükségszerűen előfordulnak, a kezelendő beteg állapotától és a beviendő konkrét vegyület minőségétől függően. A kezelést általában alacsony napi dózissal kezdjük és az orvos ezt csak szükség esetén növeli. Megjegyzendő, hogy bármelyik, az előzőekben feltüntetett út esetében ezek a vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyagokkal kombinálva alkalmazhatók és a bevitel történhet akár egyszeri, 15 akár többszöri adagolással.

A találmány szerinti új vegyületek orálisan számos különböző adagolási forma igénybevételével alkalmazhatók. Különböző, 20 gyógyászati szempontból elfogadható közös vívőanyag segítségével tabletták, kapszula, pasztilla, pirula, kandiszukor, por, spray, vizes szuszpenzió, elixír, szirup stb. alakban készíthetők ki. Az ilyen vívőanyagok közé tartoznak a szilárd hígítók vagy töltőanyagok, a steril vizes közegek és a különböző nem-toxikus szerves oldószerek stb. Ezenkívül az ilyen orális gyógyszerkészítmények megfelelően edesíthetők és/vagy izesíthetők különböző típusú, erre a célra általában alkalmazott anyagok segítségével. A találmány szerinti vegyületek az ilyen orális adagolási formák esetében a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva a kb. 0,5 - kb. 90 tömeg% koncentrációban vannak jelen, 35 olyan mennyiségben, amely elégséges a keresett egység-dózisok előállításához.

Az orális bevitel céljából olyan tabletták alkalmazhatók, amelyek különböző hígítókat (így nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot és kalcium-foszfátot), a szétesést elősegítő különböző anyagokat (pl. keményítőt, előnyösen burgonya- vagy tápiókakeményítőt, alginátot és egyes szilikát-komplexeket), valamint kötőanyagokat (így poli-vinil-pirrolidont, szacharózt, zselatint és akácmézgát) tartalmaznak. 40 Tablettázási célokra gyakran nagyon hasznosak ezenkívül a kenőanyagok, így a magnézium-sztearát, nátrium-laurilszulfát és a talkum. A hasonló típusú szilárd készítmények töltőanyagként is alkalmazhatók lágy és kemény töltött zselatin kapszulákban, ilyen vonatkozásban kitüntetett anyagnak tekintjük a laktózt vagy tejcukrot, akárcsak a nagy molekulású polietilén-glikolokat. Ha 45 orális adagoláshoz vizes szuszpenziók és/vagy elixírek előállítására van szükség, a lényeges hatóanyag különböző edesítő vagy ízanyaggal, színezékekkel vagy festékekkel és kívánt esetben emulgeáló és/vagy szuszpendálószerrel keverhető, olyan hígítókkal együtt, amilyen a víz, etanol, propilén-glikol, glicerín és az előbbiek különböző kombinációi.

A találmány szerinti vegyületek a magas vérnyomás és a vértolulás következtében fel-

lépő szívbénulás diagnózisában is hasznosak.

A találmányt a következő példákkal illusztráljuk. E példák azonban nem tekinthetők korlátozónak a találmány vonatkozásában.

1. példa

2R,4S,5S,-6-Ciklohexil-5-(5'-klór-indol-2'-il-karbonilamino)-4-hidroxi-2-(2'-klór-2'-propenil)-N-metil-hexánamid
HET = 5-klór-indol-2-il;
R₁ = ciklohexil;
R₂ = -C(Cl)=CH₂ és
R₃ = -CH₃

1A. 2R,4S,5S,-6-ciklohexil-5-(5'-klór-indol-2'-il-karbonilamino)-2-(2'-klór-2'-propenil)-gamma-hexanolakton

25 ml metilénkloridhoz 0 °C-on hozzáadunk 165,5 mg (0,5 mmól) 2R,4S,5S,-6-ciklohexil-5-amino-2-(2'-klór-2'-propenil)-gamma-hexanolakton-hidrokloridot, 50,6 mg (0,5 mmól) N-metil-morfólint, 97,8 mg (0,5 mmól) 5-klór-indol-2-karbonsavat, 67,5 mg (0,5 mmól) N-hidroxi-benzotriazol és 103 mg (0,5 mmól) diciklohexil-karbodiimidet és a kapott reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot etilacetátban újra feloldjuk, egymás után vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk és vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk és a 280 mg súlyú maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként kloroformot alkalmazva. 226 mg keresett terméket kapunk.

1B. 2R,4S,5S,-6-ciklohexil-5-(5'-klór-indol-2'-il-karbonilamino)-4-hidroxi-2-(2'-klór-2'-propenil)-N-metil-hexánamid

226 mg 1A. példa szerinti terméket 10 ml metanolban oldunk; az oldatot metilamin gázzal telítjük és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékot éterrel dörzsöljük el. 155 mg keresett terméket kapunk.

Az NMR vizsgálat (CD₃OD) a következő helyeken mutat abszorpciót: 2,7 (3H, s), 5,15 (2H, m) és 7,0-8,0 (4H, m) ppm.

2. példa

Az 1A. és 1B. példa szerinti eljárást alkalmazva és a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva a következő vegyületeket állítjuk elő [l. a (II) általános képletet]:

7			HU 201564 B		8
X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	NMR (60 MHz) delta (CD ₃ OD)
H	H	C ₆ H ₁₁	$\begin{array}{c} -C=CH_2 \\ \\ Br \end{array}$	CH ₃	2,7 (3H, s), 5,5 (2H, m), 7,0-8,0 (5H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\begin{array}{c} -CH=CH \\ \\ CH_2N_3 \end{array}$	CH ₃	2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\begin{array}{c} -CH-CH_3 \\ \\ OH \end{array}$	CH ₃	1,1 (3H, d, J=5Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\begin{array}{c} -CH=CH \\ \\ Cl \end{array}$	CH ₃	2,7 (2H, m), 5,6-6,7 (2H, m) 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	1,8 (6H, sz.* s), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
3-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\textit{i}\text{-C}_3\text{H}_7$	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\begin{array}{c} -C=CH_2 \\ \\ Br \end{array}$	CH ₃	2,7 (3H, s), 5,5 (2H, m), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\textit{i}\text{-C}_3\text{H}_7$	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,4 (3H, s), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\begin{array}{c} CH_2CHC_2H_5 \\ \\ CH_3 \end{array}$	CH ₃	0,95 (12H, m), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
*sz.= széles					
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-CH=CH ₂	H	2,7 (3H, s), 4,95 (2H, m), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-C ₆ H ₅	CH ₃	2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (9H, m)
H	H	C ₆ H ₁₁	$\textit{i}\text{-C}_3\text{H}_7$	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (5H, m)
5-F	H	C ₆ H ₁₁	$\textit{i}\text{-C}_3\text{H}_7$	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
H	H	C ₆ H ₁₁	-CH=CH ₂	CH ₃	2,7 (3H, s), 4,95 (2H, m), 7,0-8,0 (5H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-CH=CHCl	-(CH ₂) ₂ N 	2,6 (6H, m), 5,15 (2H, m), 6,9-7,7 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-CH=CHCH ₃	CH ₃	1,6 (3H, m), 2,7 (3H, s), 6,9-7,7 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-CH=CHCH ₃	-(CH ₂) ₂ N 	1,6 (3H, m), 2,6 (6H, m), 5,3-5,7 (2H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\textit{i}\text{-C}_3\text{H}_7$	-(CH ₂) ₂ N 	0,95 (6H, d, J=5Hz), 2,7 (3H, s), 6,9-7,7 (4H, m)

X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	NMR (60 MHz) delta (CD ₃ OD)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-C(Cl)=CH ₂	-(CH ₂) ₂ N 	2,6 (6H, m), 5,15 (2H, m), 5,9-7,7 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	0,95 (9H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-C=CH ₂ CH ₃	CH ₃	1,65 (3H, s), 2,7 (3H, s), 4,65 (2H, m), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-CH=CH ₂	CH ₃	2,7 (3H, s), 4,95 (2H, m), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-C=CH ₂ Cl	CH ₃	2,7 (3H, s), 5,15 (2H, m), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	-C=CH ₂ Cl	H	5,15 (2H, m), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	0,95 (12H, m), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)

3. példa

2R,4S,5S-6-Ciklohexil-5-(5'-klór-indol-3'-il-karbonilamino)-4-hidroxi-2-(2'-metil-propil)-N-metil-hexánamid

HET=5-klór-indol-3-il;

R₁ =ciklohexil;

R₂ =i-propil és

R₃ =-CH₃

3A. 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(5'-klór-indol-3'-il-karbonilamino)-2-(2'-metil-propil)-gamma-hexanolakton

10 ml metilénkloridhoz 0 °C-hoz hozzáadunk 20 mg (0,1 mmól) 5-klór-indol-3-karbonsavat, 30 mg (0,1 mmól) 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-amino-2-(2'-metil-propil)-gamma-hexanolakton-hidrokloridot, 15 µl (0,1 mmól) di-
etil-cianofoszfátot és 42 µl (0,3 mmól) trietilamint. 1 ml dimetilformamidot adagolunk és a reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk be és a maradékot újra feloldjuk etilacetátban. Ezt az oldatot egymás után vízzel (2x), telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal (2x) és sóoldattal mossuk. Az oldatot vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk és

olajjá töményítjük be. 51 mg terméket kapunk.

3B. 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(5'-klór-indol-3'-il-karbonilamino)-4-hidroxi-2-(2'-metil-propil)-N-metil-hexánamid

A 3A. példa termékét 10 ml metanolban oldjuk, az oldatot szobahőmérsékleten metilaminnal telítjük és a kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk; így 61 mg habot kapunk, amelyet szilikagélén kromatografálunk, eluálószerként metanol-kloroform elegyet alkalmazva. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és betöményítjük. 14 mg keresett terméket kapunk.

Az NMR vizsgálat (CD₃OD) a következő helyeken mutat abszorpciót /ppm/: 0,95 /6H, d, J=5 Hz/, 2,7 /3H, s/, 7,0-8,0 /4H, m/.

4. példa

A 3A. és 3B. példa szerinti eljárást alkalmazva és a szükséges kiindulási anyagokból kiindulva a következő (III) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	NMR (60 MHz) delta (CD ₃ OD)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\text{-}\overset{\text{Cl}}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}}=\text{CH}_2$	CH ₃	H	2,7 (3H, s) 5,15 (2H, m), 7,0-8,0 (4H, m)
H	H	C ₆ H ₁₁	$\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{C}_3\text{H}_7$	CH ₃	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 3,7 (3H, s) 7,0-8,0 (4H, m)
5-CN	H	C ₆ H ₁₁	$\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{C}_3\text{H}_7$	CH ₃	H	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
H	H	C ₆ H ₁₁	$\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{C}_3\text{H}_7$	CH ₃	H	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (5H, m)
7-CH ₃	H	C ₆ H ₁₁	$\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{C}_3\text{H}_7$	CH ₃	H	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 2,4 (3H, s), 6,8-8,0 (4H, m)
5-Cl	H	C ₆ H ₁₁	$\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{C}_3\text{H}_7$	CH ₃	H	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)

5. példa

2R,4S,5S-6-Ciklohexil-5-(5'-bróm-indol-3'-il-
-acetilamino)-4-hidroxi-2-(2'-metil-propil)-N-
-metil-hexánamid

HET=5-bróm-indol-3-il-metil

R₁ =ciklohexil

R₂ =i-propil

R₃ =-CH₃

5A. 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(5'-bróm-indol-
-3'-il-acetilamino)-2-(2'-metil-propil)-gamma-
-hexanolakton

10 ml metilénklorid és 0,3 ml dimetil-
formamid elegyéhez 0 °C-on hozzáadunk
30 mg (0,1 mmól) 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-ami-
no-2-(2'-metil-propil)-gamma-hexanolakton-
-hidrokloridot, 25 mg (0,1 mmól) 5-bróm-in-
dol-3-ecetsavat, 21 mg (0,1 mmól) diciklohe-
xil-karbodiimidet, 14 mg (0,1 mmól) N-hidro-
xi-benzotriazolt és 11 µl (0,1 mmól) N-metil-
morfolint és a reakcióelegyet egy éjjelen át
szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció-
elegyet szűrjük és a szűrletet szárazra pá-
roljuk. A maradékot újra feloldjuk etilacetát-
ban és az oldatot egymás után mossuk víz-
zel, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldat-
tal és sóoldattal, majd vízmentes nátrium-
szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert vá-
kuumban eltávolítjuk és a maradékot -
amelynek súlya 54 mg - pillanatkratográfi-
ának vetjük alá szilikagélén, eluálószerként
3%-os acetont alkalmazva. 28 mg tömegű ter-
méket kapunk.

5B. 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(5'-bróm-indol-
-3'-il)-acetilamino-4-hidroxi-2-(2'-metil-pro-
pil)-N-metil-hexánamid

28 mg, az 5A. példa szerint előállított
terméket 10 ml metanolban oldunk, az oldatot
szobahőmérsékleten metanollal telítjük és 2
órán át keverjük. A reakcióelegyet szárazra
pároljuk és a maradékot hexánnal dörzsöljük
el. 30 mg keresett terméket kapunk.

Az NMR vizsgálat (CD₃OD) a következő
helyeken mutat abszorpciót: 0,95 /6H, d, J=
5 Hz/, 2,7 /3H, s/ és 7,0-8,0 /4H, m/ ppm.

6. példa

Az 5A. és az 5B. példa szerinti eljárást
alkalmazva és a megfelelő kiindulási anyago-
kat alkalmazva a következő vegyületeket ál-
lítjuk elő (IV. általános képlet):

X	Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	NMR (60 MHz) delta (CD ₃ OD)
5-CH ₃	H	1	C ₆ H ₁₁	i-C ₃ H ₇	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 2,4 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
5-Br	H	1	C ₆ H ₁₁	i-C ₃ H ₇	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, s)
H	H	2	C ₆ H ₁₁	i-C ₃ H ₇	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s)
H	H	1	C ₆ H ₁₁	i-C ₃ H ₇	CH ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s)

2R,4S,5S-6-Ciklohexil-5-(6'-azaindol-2'-il-karbonilamino)-4-hidroxi-2-(2'-metil-propil)-N-metil-hexánamid
HET=6-azaindol-2-il
R₁ =ciklohexil
R₂ =i-propil
R₃ =-CH₃

7A. 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(6'-azaindol-2'-il-karbonilamino)-2-(2'-metil-propil)-gamma-hexanolakton

10 ml metilénklorid és 0,5 ml dimetil-formamid elegyéhez 0 °C-on hozzáadunk 37 mg (0,1 mmól) 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-amino-2-(2'-metil-propil)-gamma-hexanolakton-hidrokloridot, 33 mg (0,2 mmól) 6-azaindol-2-karbonsavat, 25 mg (0,1 mmól) diciklohexil-karbodiimidet, 17 mg (0,1 mmól) N-hidroxi-benzotriazolt és 20 µl (0,1 mmól) N-metil-morfolint. A reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, vízzel mossuk és telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal ugyancsak mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölért szárítjuk. Az oldószer ledesztillálása után 55 mg keresett terméket kapunk.

7B. 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(6'-azaindol-2'-il-karbonilamino)-4-hidroxi-2-(2'-metil-propil)-N-metil-hexánamid

55 mg, a 7A. példa szerint előállított terméket 10 ml metanolban oldunk, az oldatot szobahőmérsékleten metilaminnal telítjük és a reakcióelegyet 2 órán át állni hagyjuk. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként metanol:kloroform elegyet alkalmazva. 9,7 mg terméket kapunk.

Az NMR spektrum (CD₃OD) a következő helyeken mutat abszorpciót: 0,95 /6H, d, J=5 Hz/ és 2,7 /3H, s/ ppm.

8. példa

A 7A. és a 7B. példa szerinti eljárást alkalmazva és a megfelelő kiindulási anyagokból kiindulva a következő vegyületeket állítjuk elő (V. általános képlet):

HET	NMR (60 MHz) delta (CD ₃ OD)
30 A ₁	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s), 7,0-8,0 (4H, m)
A ₂	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s)
35 A ₃	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s)
A ₄	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s)
40 A ₅	0,95 (6H, d, J=5 Hz), 2,7 (3H, s)

9. példa

2R,4S,5S-6-Ciklohexil-5-(indol-2'-il-karbonilamino)-4-hidroxi-2-(4'-amino-butyl)-N-metil-hexánamid

50 HET=indol-2-il
R₁ =ciklohexil
R₂ =-CH₂/NH₂
R₃ =-CH₃

75 mg 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(5'-klór-indol-2'-karbonilamino)-4-hidroxi-2-(4'-azido-2'-butenil)-N-metil-hexánamid, 35 mg palládium/szén és 5 ml ecetsav keverékét 5 ml metanolban hidrogénatmoszférában rázatjuk, 6 órán át, 342 kPa nyomáson. További 35 mg katalizátort adagolunk és a reakciót egy éjjelen át folytatjuk. A katalizátort szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. 66 mg terméket kapunk. A maradékot éterrel eldörzsöljük és szűrjük. 50 mg termékhez jutunk.

Az NMR (CD₃OD) spektrum a következő helyeken mutat abszorpciót: 2,7 /3H, s/ és 7,0-8,0 /5H, m/ ppm.

A. készítmény

2R,4S,5S-6-Ciklohexil-5-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-(2'-klór-2'-propenil)-gamma-hexanolakton

Egy tetrahydrofurános oldathoz - amely 37,5 mmól litium-dimetil-amidot tartalmaz - (-70 °C)-ón csepegtetve hozzáadunk egy olyan oldatot, amely 4,67 g (15 mmól) 4S,5S-6-ciklohexil-5-(terc-butoxi-karbonilamino)-gamma-hexanolaktont tartalmaz, 25 ml tetrahydrofuránban. (A litium-dimetilamidot 23,4 ml 1,6 M hexános butil-lítium oldatból és 4,26 g dietilaminból állítjuk elő, 50 ml száraz tetrahydrofuránban.) 30 perc után, -78 °C-on tartva az elegyet a hőmérsékletet -70 °C-ra emeljük és ezen a hőmérsékleten csepegtetve adagoljuk 3,64 g (16 mmól) 2-klór-3-jód-propén 25 ml tetrahydrofuránnal elkészített oldatát. 2 óra után a reakciót 10 ml telített ammóniumklorid hozzáadásával leállítjuk - amelyet -78 °C-on csepegtetve adagolunk - és a kapott keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot dietiléterrel extraháljuk. Az éteres oldatot 10%-os citromsav oldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és sóoldattal mossuk. Az éteres oldatot ezután vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk és betöményítjük. 6,83 g olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként etilacetát:hexán elegyet alkalmazva. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és betöményítjük. 2,38 g keresett terméket kapunk.

Az NMR spektrum (CDCl₃) 1,4 ppm-nél /9H, s/ mutat abszorpciót.

B. készítmény

Az A. készítménnyel kapcsolatban leírt módszert alkalmazva és a megfelelő kiindulási anyagokból kiindulva a következő köztitermékeket állítjuk elő: (VI) általános képletű vegyületek

R₂

-CH=CH-CH₂Br
-C(Br)=CH₂
-CH=CHCl
-CH=C(CH₃)₂
-C₆H₅
-CH=CH₂
-CH=CHCH₃

C. készítmény

2R,4S,5S-6-Ciklohexil-5-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-(4-azido-2-butenil)-gamma-hexanolakton

710 mg (1,6 mmól) 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(terc-butoxi-karbonilamino)-2-(4'-bróm-2'-butenil)-gamma-hexanolaktont és 986 mg (15,2 mmól) nátriumazidot 75 ml 2:1 térf./térf. arányú dimetil-szulfid:víz elegyben oldunk és az oldatot egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 500 ml vízbe öntjük és a terméket etilacetáttal extraháljuk. A kivonatokat egyesítjük és egymás után vízzel, majd sóoldattal mossuk és vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 73 mg keresett terméket kapunk.

D. készítmény

2R,4S,5S-6-Ciklohexil-5-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-(2'-hidroxipropil)-gamma-hexanolakton

100 mg (0,27 mmól) 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(terc-butoxi-karbonilamino)-2-(2'-metil-2'-propenil)-gamma-hexanolaktont 15 ml metilén-kloridban oldunk és az oldatot ózonnal telítjük -78 °C-on, amíg állandó kék szín marad vissza. A reakcióelegyet -78 °C-on 30 percen át állni hagyjuk, majd egy gyors nitrogénáram segítségével -78 °C-on kihajtjuk a felesleges ózont. -78 °C-on 140 mg (0,54 mmól) tetrabutyl-ammónium-bórhidridet adagolunk és a reakcióelegyet 2 napon át 0 °C-on állni hagyjuk. További 140 mg bórhidridet adagolunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át állni hagyjuk. Az oldatot vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. 250 mg nyers terméket kapunk. Pillanatkrómográfiával, 99:1 térf./térf. arányú kloroform:metanol elegy eluálószerként való alkalmazásával 54 mg keresett köztterméket kapunk.

Az NMR spektrum (CDCl₃) 1,4 ppm-nél mutat abszorpciót (9H, s).

E. készítmény

2R,4S,5S-6-Ciklohexil-5-amino-2-(2'-klór-2'-propenil)-gamma-hexanolakton-hidroklorid

385 mg (1 mmól) 2R,4S,5S-6-ciklohexil-5-(terc-butoxi-karbonilamino)-2-(2'-klór-2'-propenil)-gamma-hexanolaktont feloldunk 10 ml, dioxánnal elkészített 4,7 n sósav oldatban és az oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 331 mg keresett amin-hidrokloridot kapunk.

F. készítmény

Az E. készítménnyel kapcsolatban leírt eljárást alkalmazva és az A., B. és D. készítmény szerinti közti termékeket alkalmazva a következő közti termékeket állítjuk elő: (VII) általános képletű vegyület, amelyben R_2 jelentése a következő:

-C(Cl)=CH₂
 -C(Br)=CH₂
 -CH=CHCl
 -CH=C(CH₃)₂
 fenil-csoport
 -CH=CH₂
 -CH(OH)-CH₃
 -CH=CHCH₃

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására - e képletben
 HET jelentése az A. képlet-csoport egyik tagja, vagy egy (B) általános képletű csoport - e képletben
 X jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy cianocsoport, vagy fluor- klór- vagy brómatom,
 Y jelentése hidrogénatom,
 R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,
 n értéke 0-2 -,
 R₁ jelentése 6-8 szénatomos cikloalkil- vagy i-propil-csoport,
 R₂ jelentése 3-5 szénatomos alkil-, fenil-, vinil-, metil-vinil-, dimetil-vinil-, halogén-vinil-, hidroxil-(1-3 szénatomos)-alkil-, azido-(2-5 szénatomos)-alkenil-, azido-metil- vagy amino-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport és
 R₃ jelentése hidrogénatom 1-6 szénatomos alkil- vagy morfolino-etil-csoport -,

- 5 azzal jellemezve, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet, amelyben a helyettesítők jelentése az előbbiekből megadott, egy R₃-NH₂ általános képletű aminnal - amelyben R₃ jelentése az előbbiekből megadott - reagáltatjuk egy rövidszénláncú alkanolban, szobahőmérsékleten, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben R₂ jelentése omega-N₃-(2-4 szénatomos)-alkenil- vagy N₃CH₂-csoport - Het, R₁ és R₃ a fenti -, olyan vegyületek előállítására, amelyekben R₂ jelentése amino-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, hidrogénnel palládium/szén katalizátor jelenlétében redukáljuk.

15 (Elsőbbsége: 1988.12.14.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

20 HET jelentése az A. képlet-csoport egyik tagja, vagy egy (B) általános képletű csoport - e képletben

X jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy cianocsoport, vagy fluor-, klór- vagy brómatom,

25 Y jelentése hidrogénatom,
 R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport,
 n értéke 0-2 -,

R₁ jelentése 6-8 szénatomos cikloalkil- vagy i-propil-csoport,

30 R₂ jelentése 3-5 szénatomos alkil-, fenil-, metil-vinil-, dimetil-vinil-, halogén-vinil-, hidroxil-(1-3 szénatomos)-alkil- vagy amino-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport és

35 R₃ jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport, azzal jellemezve, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet, amelyben a helyettesítők jelentése az előbbiekből megadott, egy R₃-NH₂ általános képletű aminnal - amelyben R₃ jelentése az előbbiekből megadott - reagáltatjuk egy rövidszénláncú alkanolban, szobahőmérsékleten.

40 (Elsőbbsége: 1987.12.15.)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
 R-4967 - KJK

91.3520.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató