

610/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

20263

/93

Eljárás kininogénáz inhibitorokat tartalmazó

gyógyszerkészítmények előállítására

~~PPRP Pharmaceutical~~

~~Ferring~~ Peptide Research Partnership KB, Mölndal, Svédország

64084

Nemzetközi bejelentés napja: 1991. 09. 02.

Elsőbbsége: 1990. 09. 07. (9019558.7)

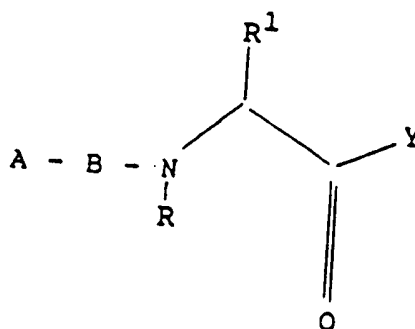
Nagy-Britannia

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB91/01479

Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/04371

K I V O N A T

A találmány (II) általános képletü



kininogénáz inhibitorok előállítására vonatkozik, amely inhibitorok nem haladják meg egy hexapeptid méretét és amely képletben

A és B jelentése azonos vagy különböző amino-acil-csoport (beleértve az amino-acil-analógokat is), amelyek egy dipeptidcsoportot alkotnak és A adott esetben még egy terminális csoportot is hordozhat (hidrogéntől eltérő) és

lehet bármilyen amino- vagy imino-savcsoport (de előnyösen T-konfigurációju) és B lehet egy lipofil aminosav-csoport, amely D- vagy L-konfigurációju, de prontól vagy prolin-analógtól eltérő, vagy lehet az említett dipeptidcsoporttal egy szerkezetileg analóg csoport, ahol a peptidkötés $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ csoporttal ("redukált"), $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ -csoporttal ("hidroxi") $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ csoporttal ("keto"), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ csoporttal ("szénhidrogén") vagy más peptidkötést szerkezetileg utánzó csoporttal van helyettesítve, és a III általános képletű csoportban az R^1 oldallánc egy bázikus aminosav vagy aminosav analóg oldallánca (előnyösen L konfigurációju) és R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy a C^α vagy az $-\text{N}(\text{R})-$ csoport tartalmu peptidkötés helyettesítve van, amikor is az előzőek szerinti szerkezetileg hasonló utánzó csoportokat nyerjük,

Y jelentése kötést fokozó karbonil-aktiváló csoport.

R¹
felvetté" ábr" plus"

610/93

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

000000

/93

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI IRODA KFT

Budapest

NSZD-64084

"A"

CO7K 5/08, 5/02

AGIK 07/04

Eljárás biogénáz inhibitorok tar-
talmazó gyógyszerkészítmények előállítására
~~Enzim inhibitorok~~

PPRP, Pharmaceutical

~~Ferring~~ Peptide Research Partnership KB, Mölndal, Svédország

Feltalálók:

SZELKE Michael, Romsey, Hampshire,

EVANS David Michael, Southampton, Hampshire,

JONES David Micheal, Near Romsey, Hampshire,

Nagy-Britannia

Nemzetközi bejelentés napja: 1991. 09. 02.

Elsőbbsége: 1990. 09. 07. (9019558.7)

Nagy-Britannia

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB91/01479

Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/04371

76860-3656 OE/Hoj

A találmány enzim inhibitor vegyületekre, valamint ezen vegyületek alkalmazásával betegségek kezelésére vonatkozik. A találmány szerinti enzim inhibitorok elsődlegesen alkalmasak a kinin képződésének gátlására az élő szervezetben.

A kininekről ismert, hogy természetes vazóaktív peptidek, amelyek a testben nagy molekulatömegű prekursorokból (kininogének) szelektív proteázok, a kininogénázok hatására szabadulnak fel.

Ismert, hogy a kinineknek szerepük van a következő patológiai állapotokban:

- a) értágulással és hipotenzióval kapcsolatos állapotok, így például szeptikus, anafilaktikus és hipovolaemikus sokk; karcinoid szindróma és dumping szindróma,
- b) gyulladásos folyamatok, így például akut artritisz, pankreatitisz, lokális égési sérülések, zúzódások és agy ödéma,
- c) hörgő szűkülettel kapcsolatos állapotok, különösen például a kezdeti akut allergiás reakciók asztmánál,
- d) allergiás gyulladások, különösen allergiás nátha és kötőhártyagyulladás, az ismert szénanátha, továbbá bronchiális gyulladások és ennek következtében fellépő elzáródások, amelyek asztma esetében a nem-akut, de komoly és gyakran végzetes gyulladásos fázisban lépnek fel.

A kininek (bradikinin, kallidin és Met-Lys-bradikinin) a gyulladásos folyamatok hatásos közvetítői. Legfőbb hatásaik például a következők:

- a) növelik a kapilláris permeabilitást, ami váladékképződéshez és ödémához vezet,

- b) hatásos értágítók a kis artériákban és ily módon csökkentik a vérnyomást és növelik a véráramot,
- c) fájdalom-indukálók,
- d) összehúzzák a bronchiális simaizmot,
- e) aktiválják a foszfolipáz A₂ enzimet és így stimulálják a prosztaglandinok (PG) bioszintézisét, amely számos hatásukat közvetíti.

A prosztaglandinokkal kapcsolatosan megjegyzendő, hogy a kininek bizonyos hatásait, különösen a fájdalom közvetítő hatásukat és a vaszkuláris permeabilitással kapcsolatos hatásukat fokozzák, bár maguk a PG-k nem okoznak sem fájdalmat, sem nem indukálnak vaszkuláris permeabilitást a gyulladásos szövetekben meghatározott koncentráció értékeknél. A PG-k ennek következtében vagy a kininek közvetítői vagy hatásuk fokozói.

A kininekkel kapcsolatos fentiekben részletezett ismeretek ellenére viszonylag kis figyelmet szenteltek eddig a hatásuk csökkentésére. Az asztma kezelések esetében így például elsődlegesen az akut hörgő összehúzódási reakciókra vannak figyelemmel, amire hatásos gyógyszerek ismertek. Halál esetek fordulnak elő a fokozatosan kifejlődő bronchiális elzáródásból, és jelenleg nemcsak hogy nincsenek klinikailag hatásos kinin-felszabadulást gátló hatóanyagok, de maga a kinin-felszabadulás gátlásának koncentrációja legalábbis az allergiás gyulladásos folyamatok kezelésénél újnak tűnik. Az egyetlen szer, amely ténylegesen mint kinin-felszabadulás inhibitor ismert és klinikai jelentőséggel bír, az aprotinin ("Trasylol", Bayer gyártmány), amely egy proteínáz inhibitor és szarvasmarha szövetből lett izolálva (tüdő, nyirokmirigy és pankreáz). Ez az

anyag egy erősen bázikus protein ($pI=10,5$), molekulatömege 6500 és egyetlen, 58 tagból álló peptidlánc. Azonban az aprotinin elsődlegesen mint tripszin inhibitor ismert ($K_i=10^{-13}M$) és 10^6 -szor kisebb aktivitásu a kinin felszabadulással szemben. Marginális előnyöket tapasztaltak vele kapcsolatban akut pankreátitisz esetén, ami egy igen komoly állapot, amelynél ez az anyag gátolja a pankreázos szerin proteinázok zymogénjeinek tripszin által való aktiválását, továbbá alkalmazták traumatikus-haemorrhagiás sokkok esetében is. Az aprotinint parenterálisan kell adagolni és gyakran fájdalmas reakciók lépnek fel az injekció helyén.

A kininogénázok szerin proteinázok, azaz olyan proteinázok, amelyekben a szerin-csoport hidroxicsoportja a nukleofil, amely résztvesz a szubsztrátum átmeneti állapot kialakulásában. Felszabadítja a kinineket (bradikinin, kallidin) a kininogénekből korlátozott proteolizissal. A kininogénázoknak több fajtája ismert:

- a) szövet kallikrein (TK, glanduláris kallikreinek, GT vagy vizelet kallikreinek, UK is nevezik) ez a pankreázban a nyálmirigyekben, a belekben, a vesében és a vizeletben található. Molekulatömege 30000 és elsődlegesen az alacsony molekulatömegű kininogénre (LMWK) hat és segíti elő ezekből a kinin kallidin (KD) felszabadulását. A szövet kallikreinnek a plazmában nincs hatásos és gyors hatású endogén inhibitora.
- b) Plazma kallikrein (PK) ez a plazmában fordul elő, mint inaktív zymogén, amelyet a faktor XIIa aktivál és része a belső koagulációs folyamatnak. Molekulatömege 100000 és

előnyös szubsztrátuma a nagy molekulatömegű kininogén (HMWK), amelyről a bradikinin (BK) felszabadítja. A plazma kallikrein gyorsan és hatásosan van gátolva a plazmában endogén inihbitorok által, amelyek $\alpha 1$ -inaktívátorként és $\alpha 2$ -makroglobulinként is ismertek.

- c) Hizo-sejt triptáz, amely nem olyan aktív, mint a kallikrein a kinin felszabadulásban, azt találtuk, hogy nagy mennyiségben van jelen asztmatikus betegek tüdő szöveteinek hizo-sejtjeiben.

A kininogének, amelyek a kininogénázok természetes szubsztrátumai (hatásos inihbitorok a cisztein proteínázok, így például a katepszin B, H és L, valamint a kalpain és papain esetében, $K_i = \text{kb. } 10^{-11}$) két típusban fordulnak elő:

- a) alacsony molekulatömegű kininogén (LMWK), a molekulatömeg 50000 és 70000 közötti érték, függően a fajtól, amiből származnak, valamint a glükózilálás mértékétől;
- b) nagy molekulatömegű kininogén (HMWK), molekulatömegük 88000 és 114000 közötti érték, továbbá ezek alternatív prekursoroként szolgálnak a kininek esetében, továbbá cisztein proteínáz inihbitor, és szerepe van a plazma kallikreinnel együtt a belső koagulációs folyamatok indításában.

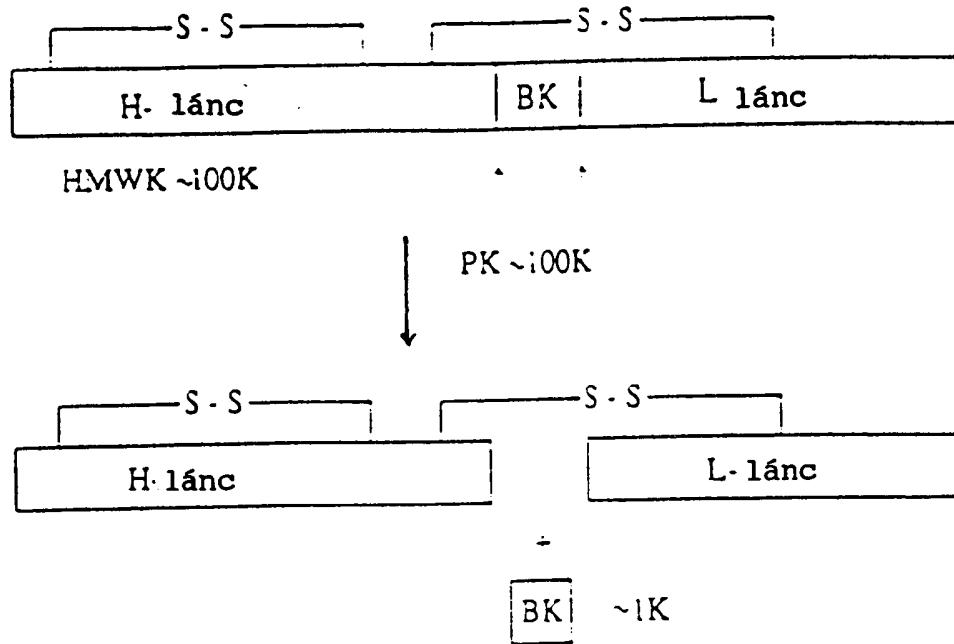
A két kininogén, amelyek mRNS-jei ugyanazon génből íródnak át, azonos primer szekvenciával rendelkezik végig az N-terminális vagy nehéz lánc (H-lánc) szakaszban, a kinin szakaszban és a C-terminális vagy könnyű lánc (L-lánc) első tizenkettő aminosavjában. Ennél a pontnál a szerkezetük eltér, a HMWK hosszabb L-lánccal rendelkezik ($MW = \text{kb. } 45 \text{ K}$), mint az LMWK

(4,8 K).

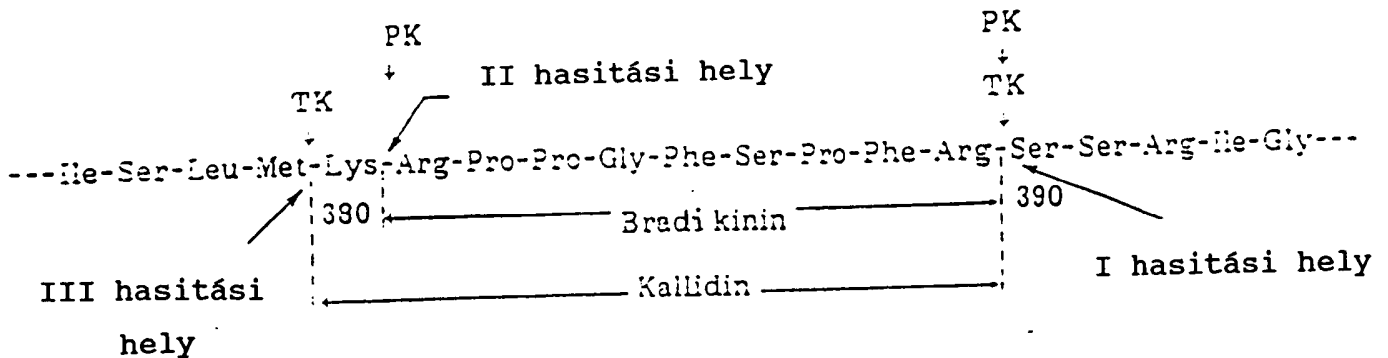
A humán HMWK hasítását a plazma kallikrein által például sematikusan az 1. ábrán mutatjuk be, a 2. ábrán részletesebben bemutatjuk a hasítási hely szekvenciáját és még részletesebben láthatunk egy szekvenciát a 3. ábrán, ahol a hasítási hellyel szomszédos csoportok konvencionális számozását mutatjuk be a I hasítási hely esetében. Az egyik vagy másik kinin szekvencia kímetszése után a H- és L-láncokat egyetlen diszulfid hid köti össze, mint az az 1. ábrán látható.

Az ábrákból látható, hogy a plazma kallikrein és a szövet kallikrein egyetlen helyen hat a kinin C-terminális helyének felszabadítására, a 389 és 390 csoport között hasítva, de a 380 csoport mindkét oldalán hat a bradikinin (PK által) és kallidin (TK által) N-terminálisának felszabadítására.

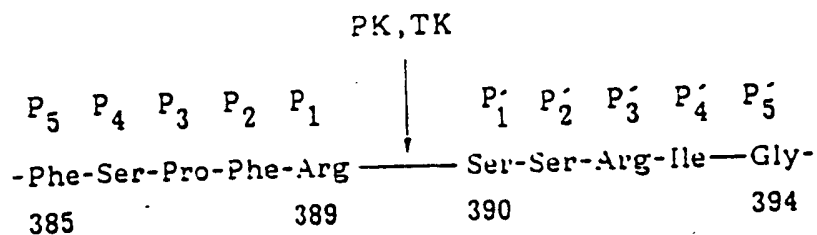
A PK és HMWK szerepében mint alvadást elősegítő faktorban a belső kaszkád folyamatokban a kinin enzimátikus felszabadulása nem szerepel. Azonban a PK számos hatása és a TK összes hatása magában foglal mégis ilyen felszabadulást, amelyet a kininek közvetítenek, amelyek szelektív proteolízis révén a HMWK és LMWK megfelelő szubsztrátumaiból szabadultak fel.



1. ábra HMWK hatása PK-val (ált. ábra)



2. ábra Humán kininogének hatása PK-val és TK-val:
szekvenciák részletei



3. ábra Határoló szekvenciák az I hasítási helynél
humán HMWK esetén

Mint látható, a plazma kallikrein és szövet kallikrein mint egyetlen hely hat a kinin C-terminális helyének felszabadítására, a 389 és 390 csoportok között hasít, és a 380 csoport valamely oldalán a bradikinin (PK-val) vagy kallidin (TK-val) N-terminális végének felszabadítására.

A PK és HMWK szerepe mint véralvadást elősegítő faktor a belső kaszkád folyamatban nem foglalja magában a kininek enzimatisz felszabadítását. Azoban igen sok a PK hatásai között és az összes TK hatás, magában foglal ilyen felszabadítást, amelyet a megfelelő, HMWK és LMWK szubsztrátumokból felszabadult kinin közvetít szelektív proteolízis révén.

Indikációk

A kininogenáz inhibitorok fő klinikai indikációi közé tartoznak a gyulladásos állapotok, különösen az allergiás gyulladások, így például az asztma és a szénanátha. Egy teljesebb listák ezekre az indikációkra az alábbiakban adunk:

- 1) allergiás gyulladások, például asztma, gennyes kötőhártya-gyulladás, (szénanátha), orrfolyás, csalánkiütés;
- 2) gyulladások, így például artritisz, pankreatitisz, gasztritisz, gyulladásos bélbetegségek, égési sérülések, zúzódásos sérülések, kötőhártyagyulladás;
- 3) simaizomgörcs, például asztma, angina;
- 4) hipotenzió, például haemorrhagia miatti sokk, baktérium-vérűség vagy anafilaxia, karcinoid szindróma, dumping szindróma;
- 5) ödéma, így például égések, agytrauma, angioneurotikus

ödéma, az angiotenzin átalakító enzimek inhibitoraival való kezelés eredményeképpen akár ezektől függetlenül;

6) fájdalom és irritáció, így például égések, sebek, vágások, bőrkiütések, csipések, rovarharapások.

A találmány tárgya kezelési eljárás beleértve a profilaktikus kezelést is gyulladásos vagy más fenti indikációkon alapuló állapotok, különösen allergiás, gyulladásos állapotok esetén, amely során egy peptid vagy peptid-analóg kininogénáz inhibitor hatásos mennyiségét adagoljuk topikálisan vagy szisztémásan a betegeknek, amelyek a fenti betegségekben szenvednek vagy ezek veszélyének vannak kitéve. Az optimális aktivitás, adagolhatóság és a szervezetben való stabilitás érdekében a vegyületek mérete ne lépje túl egy hexapeptid nagyságát, azaz ne tartalmazzon többet, mint hat aminosavat vagy aminosav analógot, további csoportok jelenléte azonban különösen pro-drog formájú csoportok, amelyekből a szervezetben csoportok hasadhatnak le és vegyületek alakulhatnak ki, amelyek primer módon a kívánt hatást fejtik ki, nem kizárt.

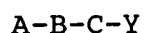
A találmány szerinti kezelési eljárás különösen előnyösen alkalmazható asztma allergiás, gyulladásos fázisának kezelésére, amelynél egy kininogénáz inhibitor hatásos mennyiségét, így például egy hiszamin triptáz inhibitor hatásos mennyiségét adagoljuk topikálisan vagy szisztémásan az említett betegségben szenvedő betegnek vagy ezen betegség veszélyének kitétt betegnek.

A találmány vonatkozik továbbá gyógyszerkészítmények előállítására is, amelyek alkalmasak a fentiek szerinti

állapotok, különösen az allergiás, gyulladásos állapotok és még különösebben az asztma topikális vagy szisztémás kezelésére, amely során egy kininogenáz inhibitor gyógyszerészetileg elfogadható higitóanyaggal vagy hordozóanyaggal keverünk el.

A fentiekben a kininogenáz inhibitor előnyösen, de nem szükségszerűen az itt ismertetésre kerülő új típus, amelyek szintetikus, alacsony molekulatömegű vegyületek és minden különösebb klinikai indikációra való korlátozás nélkül szelektív módon gátolják a kininogenázok működését és így blokkolják a kinin felszabadulását a kininogénekből. Az inhibitorok peptid analógok, amelyek mérete nem haladja meg a hexapeptid méretét aminosav vagy aminosav-analóg csoportban kifejezve, a kininogének I hasítási helyének megfelelő aminosav szekvenciával rendelkeznek, az analógok elegendő hasonlóságot mutatnak a hasítási hely szekvenciájához, hogy a kininogenáz aktív helyéhez kötődjenek, de nem hidrolizálhatók, kötött formában maradnak és inaktiválják az enzimet.

A találmány szerinti inhibitorokat az (I) általános képlettel írjuk le

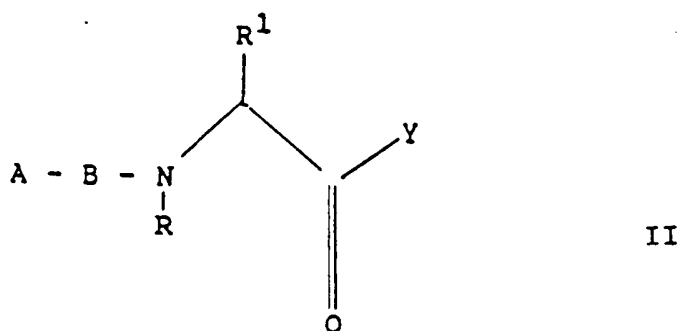


(I)

ahol A jelentése a P_3 csoport, B jelentése a P_2 csoport, C jelentése a P_1 csoport és Y jelentése egy karbonil-aktiváló vagy megkötő csoport, és A, B és C mindegyike amino-acil- vagy amino-acil-analóg csoport, amelyek peptidkötésekkel vagy ezekhez hasonló szerkezetekkel kötődnek és ily módon egy peptidláncot utánoznak. Ezen lényeges csoportokon kívül

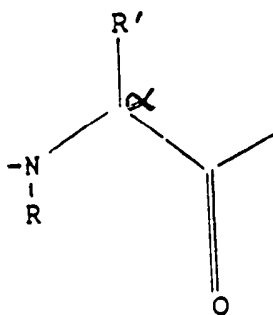
természetesen más csoportok is jelen lehetnek, így például amino-acil- vagy amino-acil-analóg csoportok.

Közelebbről a találmány szerinti vegyületeket a II általános képlettel írjuk le,



amely képletben

A és B jelentése azonos vagy különböző amino-acil-csoport (beleértve az amino-acil-analógokat is), amelyek egy dipeptidcsoportot alkotnak és A adott esetben még egy terminális csoportot is hordozhat (hidrogéntől eltérő) és lehet bármilyen amino- vagy imino-savcsoport (de előnyösen D-konfigurációju) és B lehet egy lipofil aminosav-csoport, amely D- vagy L-konfigurációju, de prolintól vagy prolin-analógtól eltérő, vagy lehet az említett dipeptidcsoporttal egy szerkezetileg analóg csoport, ahol a peptidkötés $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ csoporttal ("redukált"), $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ -csoporttal ("hidroxi") $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ -csoporttal ("keto"), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -csoporttal ("szénhidrogén") vagy más peptidkötést szerkezetileg utánzó csoporttal van helyettesítve, és a III általános képletű csoportban



III

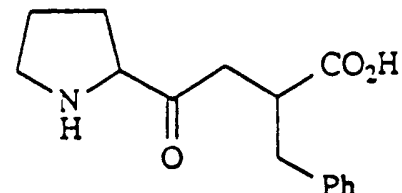
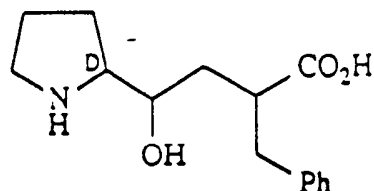
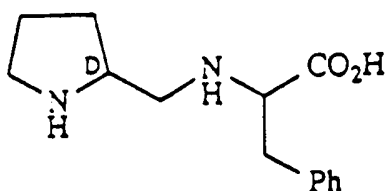
az R^1 oldallánc egy bázikus aminosav vagy aminosav analóg oldallánca (előnyösen L konfigurációjú) és R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy a C^α vagy az $-N(R)$ -peptidkötés helyettesítve van, amikoris az előzőek szerinti szerkezetileg hasonló utánpótló csoportokat nyerjük. Így például C^α helyén állhat nitrogénatom.

Y jelentése kötést fokozó karbonil-aktiváló csoport, így például hidrogénatom (csak akkor ha A vagy B jelentése ciklohexil-alanin, előnyösen D konfigurációjú A esetben és L konfigurációjú B esetében) vagy 1-20 szénatomos alkilcsoport vagy 2-12 szénatomos fluor-alkil-csoport; szubsztituált oxi-metilén-csoport; tio-metilén-csoport; szulfoxi-metilén-csoport; szulfonil-metilén-csoport; amino-metilén-csoport; hidrazino-metilén-csoport; $-CH_2$ -Het-csoport, ahol Het jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport; szubsztituált aminocsoport, de ha a kapott vegyület egy szekunder alkilamid-csoport, B nem lehet fenil-alanin-csoport; egy aminosav-csoport vagy annak észtere vagy amidja; egy karbonsav-szekunder-amid- vagy primer-amid-csoport, ha B terjedelmes lipofil, nem-aromás aminosavcsoport kell, hogy legyen, például ciklohexil-alanin, adamantil-alanin, de

Ala, Leu, Ile, Val, Nva, Met, Nle, Phe, Tyr, Trp, Nal (1) csoporttól eltérő; terciér-karboxamid-csoport; karboxi-alkil-csoport vagy ezek észterezere vagy amidja.

A fenti körben említett szubsztituensek előnyösen ismert funkciós csoportok, amelyek növelik a kötődési affinitást az enzimhez és/vagy javítják a gyógyászati hatásokat. Ami a szerkezeti analógokat vagy a dipeptidcsoportokat utánzó csoportokat jelenti, azok olyan szerkezetek, amelyek nem-természetes aminosav (vagy aminosav analóg) csoportokat tartalmaznak, vagy amelyek nem-peptid-szerű csoportok és amely az I képletű vegyületben az A és B vagy B és C vagy mindkettő oldalláncait hordozza és amely szerkezetileg hasonló az anyapeptidben jelenlévő csoporthoz, amikor az enzim aktív oldalához kötődik. Tartalmazhat továbbá olyan csoportokat is, amelyek kedvezőbbek egyéb enzimmel való kölcsönhatásra, így például hidrogénkötést. Az utánzó csoportok lehetnek bármilyen az ilyen analógokra publikált csoportok.

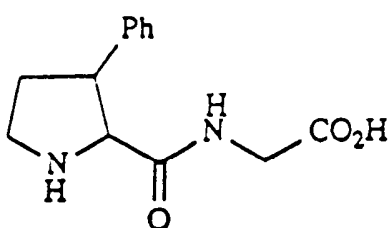
Igy például a DPro-Phe (a Ph lehet helyettesítve CH_2Ph csoporttal) dipeptid utánzó csoportjai lehetnek a következők:



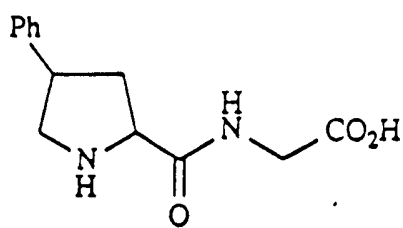
i) "Redukált" utánzó
csoport

ii) "Hidroxi" vagy
hidroxi-etilén
utánzó csoport

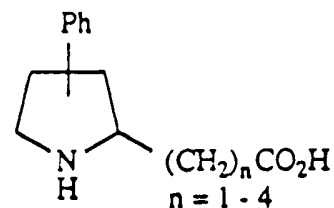
iii) "Keto" vagy
ketometilén
utánzó csoport



iv)



v)



vi) "szénhidrogén"
utánzó csoport

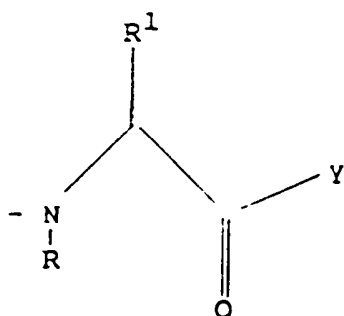
4. ábra DPro-Phe utánzó csoport

A továbbiakban ismertetjük a fenti általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös vegyületeket.

A jelentésében előnyösek a következő csoportok: imino-savak, például D-prolin vagy egy prolin analóg, így például pekolinsav, azetidin-karbonsav, stb.; lipofil aminosavak,

például DPhe, DCha, DChg; erősen bázikus aminosavak, így például D-Arg vagy guanidino fenil-alanin, és B esetében előnyösek a következők: L-Phe, L-Cha, L- α Nal, L-Tal, L-(4F)Phe, L-(NMe)Phe, vagy más szubsztituált fenil-alaninok. A és B lehet még N-1-4 szénatomos alkilcsoport vagy ezen aminosavak C α -1-7 szénatomos alkil-, így például metil-, benzil-analógjai. A esetében az előnyös terminális csoportok közé tartoznak előnyösen például a rövid szénláncu alkilcsoport vagy az acilcsoport, nem kizárva az amino-acil-csoportot, alkil-szulfonyl-csoport, amely lehet egyenes vagy elágazó láncu vagy ciklusos, amino-alkil-csoport, karboxi-alkil-csoport, hidroxialkil- vagy más, a peptidkémiaiában általánosan ismert védőcsoport.

Alkalmas Y csoportok azok, amelyek részei annak a szerkezetnek, amely a kívánt kötést biztosítja az aktív helyhez és amelyek nem csupán nem-interferáló végcsoportok. Ezek olyan kötőcsoportokat képeznek, amelyek növelik az enzimhez való affinitást és/vagy olyan csoportokat, amelyek aktiválják a szomszédos karbonilcsoportot azáltal, hogy azt erősebben elektrofillé teszik. Az ilyen csoportokat például a (IV) általános képlettel írjuk le:



IV

amely képletben a B csoportéhoz kapcsolódó peptidkötésben az α -nitrogénatom lehet szabad vagy szubsztituált, például metilcsoporttal vagy más 1-4 szénatomos alkilcsoporttal és így R^1 és R jelentése az előzőekben megadott, de különösen előnyösen R^1 jelentése 3-guanidino-propil-csoport vagy más guanidino-alkil-csoport vagy egy amidino-alkil- vagy aminos-alkil-csoport, és lehet még para- vagy meta-szubsztituált guanidino- vagy amidino-benzil-csoport vagy ezen csoportok védett formája, a bázikus nitrogénatom lehet alkilezve is, így például metil- vagy etilcsoporttal és amely csoportban

Y jelentése a fenti, elsődlegesen és a legáltalánosabb értelemben, majd a különösen előnyös csoportokat megadva, mindkét esetben érvényesek a fentiek szerinti feltételek. Az előnyös csoportokat részletesebben a következőkben adjuk meg a különböző csoportokat római számokkal jelölve:

I Y jelentése H (aldehidet jelent) vagy alkilcsoport, beleértve a fluor-alkil-csoportot (ketonokat jelent),

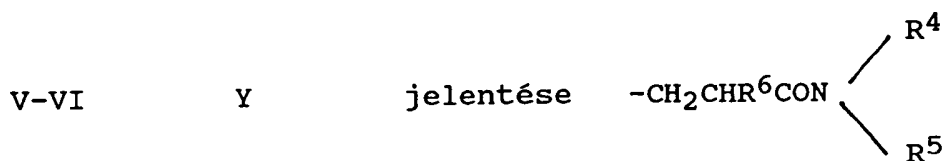
II-III-IV Y jelentése CH_2Q általános képletű csoport, ahol

Q jelentése $-OR^2$ vagy $-SR^2$ vagy $-SOR^2$ vagy $-SO_2R^2$ csoport vagy

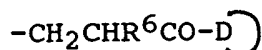
$-NHR^2$ vagy $\begin{array}{c} R^4 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R^5 \end{array}$ vagy -D csoport,

ahol $-D$ jelentése egy olyan gyűrű, amelyben D a gyűrű tagját képezi, és

R^2 , R^4 és R^5 jelentése az alábbiakban megadott,



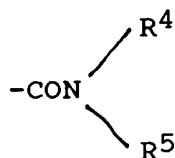
vagy



általános képletű csoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 jelentése a következőkben megadott,

VII-VIII Y jelentése amino-acil-csoport vagy egy olyan csoport, amely szubsztituált amidot vagy hidrazidot alkot,

IX-X-IX Y jelentése egy α -keto-amidot képző csoport, például COR^9 vagy $-\text{CO}-\text{D}$ általános képletű csoport, vagy



általános képletű csoport,

amely fenti képletekben

R^2 jelentése alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, beleértve az aril- vagy aril-alkil-csoportokat is és CH_2R^3 általános képletű csoport, ahol R^3 jelentése fluor-alkil-csoport,

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, de mindkettő nem lehet hidrogén, vagy 1-20 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet, vagy acil- vagy alkil-szulfonil-csoport,

$-\text{D}$ $\bigcirc$ jelentése heterociklusos gyűrű, ahol D jelentése nitrogén- vagy szénatom a fenti (IV)

csoportban vagy N a fenti (VI) és (X) csoportban, és amely gyűrű adott esetben telítetlen és adott esetben még további heteroatomokat és szubsztitúenseket is tartalmazhat,

R^6 jelentése hidrogénatom, alkil-, hidroxialkil-, amino-alkil- vagy alkil-amino-karbonil-csoport,

R^9 jelentése $-NH_2$ csoport, amely alkilezve is lehet, vagy amino-acil-csoport.

A fenti csoportokat részletesebben a következőkben ismertetjük, a korábbiakban már megadott feltételekkel együtt:

I csoport

Y jelentése H; 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport; aril-alkilcsoport; vagy 1-20 szénatomos cikloalkilcsoport; 2-12 szénatomos perfluor-alkil- vagy részlegesen fluorozott 2-12 szénatomos alkilcsoport; így például Y jelentése lehet Me; $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$; $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2-$ -ciklohexil; $-CH_2CF_2CF_2CF_3$.

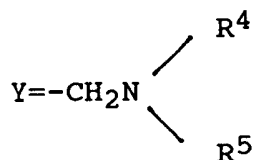
II csoport

Y jelentése CH_2QR^2 csoport, ahol Q jelentése O, S, SO, SO_2 , NH csoport és R^2 jelentése 1-12 szénatomos egyenes vagy alágazó láncu alkilcsoport vagy acilcsoport; vagy 1-20 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy aril- vagy aril-alkil-csoport; vagy CH_2-R^3 csoport, ahol R^3 jelentése perfluor-alkil- vagy részlegesen fluorozott egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, ahol az alkilcsoport 1-12

szénatomos.

III csoport

Y jelentése



csoport, amely képletben R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző és lehet alkil-, elágazó alkil-, cikloalkil-, acil-, alkil-szulfonil-, karboxi-alkil-, (a karboxilcsoport még derivatizálva is lehet és így lehet észter vagy amid, amelyet egy aminosavval vagy egy dipeptiddel képzünk), karbamoil-, szulfamoil-, N-dialkil-amino-, aril-alkil-, halogén-alkil-, így például fluor-alkil-, ciano-alkil-, alkoxi-alkil-, hidroxil-alkil-, merkaptó-alkil-, amino-alkil- és ezek származékai, észter, amid vagy tioészter származékai, vagy R^4 és R^5 közül az egyik jelentése hidrogénatom.

IV csoport

Y jelentése $Y = -CH_2-D$

ahol D jelentése nitrogén vagy szénatom és D jelentése telített vagy telítetlen heterociklusos vagy biciklusos gyűrű, amelyek 5-8 taguak és amelyek még további heteroatomokat (N, S, O) és a szénatomok vagy nitrogénatomok adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: alkil-, elágazó alkil-, cikloalkil-,

karboxi-alkil-, karboxi-(szénatomhoz kapcsolva), amino-, alkoxi-, alkoxi-metil- vagy karbonilcsoport vagy más csoportok, amelyek alkalmasak az enzimmel való kölcsönhatásra.

V csoport

Y jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{CONR}^4\text{R}^5$, amely képletben R^4 és R^5 jelentése a fentiekben a (III) csoportnál megadottal azonos, és R^6 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncu alkil- elágazó láncu alkil-, cikloalkil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, alkil-amino-karbonil-csoport.

VI csoport

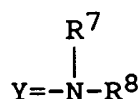
Y jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^6)\text{COD}$, ahol R^6 jelentése azonos a fenti (V) csoportnál megadottal és $-\text{D}$ csoport, amely azonos a (IV) csoportnál megadottal, kivéve, hogy $\text{D}=\text{N}$.

VII csoport

Y jelentése egy aminosav-csoport vagy bármilyen amid-csoport (szekunder vagy terciér) vagy ezen csoportok észtere, L vagy D konfigurációban. Az előnyös csoportok lipofil aminosav-csoportok, például norleucin, ciklohexil-alanin, homociklohexil-alanin, ciklohexil-glicin vagy terc-butil-glicin.

VIII csoport

Y jelentése



általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése H (ha B jelentése nem fenil-alanin ha csak R^8 jelentése nem karboxi-alkil- vagy derivatizált karboxi-alkil-csoport) vagy alkil-, 1-12 szénatomos elágazó láncu alkil-, 1-20 szénatomos cikloalkil-, karboxi-alkil- vagy bisz(karboxil)-alkil-csoport, amely utóbbi csoportokban a karboxilcsoport még funkcionálizálva is lehet, így lehet például amid, amelyet például egy aminosavval, előnyösen argininnel képzünk, vagy egy szubsztituált amin, N'-dialkil-amino-csoport, N'-alkil-amino-csoport,

R^8 jelentése azonos az R^7 csoportnál megadottakkal, kivéve a hidrogénatomot.

IX csoport

Y jelentése $-CO-R^9$ általános képletű csoport, de csak ha B jelentése terjedelmes, nem-aromás lipofil aminosav vagy annak N^{α} -1-4 szénatomos alkil-származéka, így például ciklohexil-alanin, de kizárva a következőket: Ala, Leu, Ile, Val, Nva, Met, Nle, Phe, Tyr, Trp, Nal(1) és ezek N-metilszármazékai; és R^9 jelentése NH_2 , N'-alkil-amino-csoport, (az alkilcsoport lehet elágazó láncu és/vagy cikloalkilcsoport) vagy aminosav-csoport.

X csoport

Y jelentése $-CO-D$, ahol D jelentése azonos a fenti (IV) csoportnál megadottakkal (de $D=N$).

XI csoport

Y jelentése $CO-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése azonos a fentiekben a (III) csoportnál megadottakkal, de nem hidrogénatom.

A következő példákkal a találmány szerinti megoldást mutatjuk be közelebbről. A példákat a következő formákban adjuk meg:

- kilenc táblázat a vegyületekre vonatkozóan, utalással a számukra, szerkezetükre, FAB módszerrel meghatározott molekuláris fomájukra, valamint utalunk arra a római számokkal, hogy melyik előző csoportba tartoznak,
- nyolc részletes előállítási példa,
- tizenkét reakcióvázlat, amelyekre a részletes példákban utalunk,
- a rövidítéseket összefoglaló táblázat
- az in vitro vizsgálat ismertetése a kinogénázok inhibíciójára és in vivo vizsgálat az asztma elleni hatásosságra vonatkozóan.

Az intermedierek szerkezetét NMR-rel igazoltuk.

1. táblázat

Aldehyde

				[M+H] ⁺	Class
5	Me-DPhe	Cha	Arg-H	473	I

2. táblázat

Tiometilén analógok és szulfometilén analógok

				[M+H] ⁺	Class
17	H-DPro	Phe	Arg CH ₂ S(CH ₂) ₄ Me	519	II
60	H-DPro	Phe	Arg CH ₂ S ⁿ Bu	505	II
61	H-DPro	Phe	DArg CH ₂ SO ₂ ⁿ Bu	537	II

3. táblázat

Éterek

				[M+H] ⁺	Class
23	H-DPro	Phe	Arg CH ₂ OCH ₂ (CF ₂) ₃ CHF ₂	647	II
62	H-Pro	Phe	Arg CH ₂ OCH ₂ CF ₃	515	II
63	Boc-DPro	Phe	DArg CH ₂ OCH ₂ CF ₃	615	II
64	H-DPro	Phe	DArg CH ₂ OCH ₂ CF ₃	515	II
65	H-DPro	Cha	DArg CH ₂ OCH ₂ CF ₃	521	II
66	H-DPro	Phe	Arg CH ₂ OCH(Me)CF ₂ CF ₂ CF ₃	629	II
67	H-DPro	Phe	Arg CH ₂ OCH ₂ CF ₃	515	II
68	H-DCha	Phe	Arg CH ₂ OCH ₂ CF ₃	571	II
69	H-DArg	Phe	Arg CH ₂ OCH ₂ CF ₃	574	II
70	H-DChg	Phe	Arg CH ₂ OCH ₂ CF ₃	557	II
54	H-DPro	Phe	Arg CH ₂ O(CH ₂) ₅ CH ₃	517	II
55	H-DPro	Phe	Arg CH ₂ OPh	509	II

4. táblázat

Aminometilén és analógjai

			[M+H] ⁺	Class
31	H-DPro Phe	Arg CH ₂ N[(CH ₂) ₅ Me] ₂	600	III
71	H-DPro Phe	DArg CH ₂ (RS)Tha	556	IV
72	H-DPro Phe	Arg CH ₂ (RS)Tha	556	IV
73	H-DPro Phe	Arg CH ₂ 1-Pip-3-(RS)CO ₂ Et	572	IV
74	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ 1-Pip-3-(RS)CH ₂ O(CH ₂) ₃ Me	586	IV
75	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ 1-Pip-3-(RS)CH ₂ NEt ₂	585	IV
76	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ 1-Pip-3-CONEt ₂	599	IV
77	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ 1-Pip-3-(RS)CONH ⁿ Bu	599	IV
78	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ 1-Pip-3-(RS)CON(ⁿ Bu) ₂	655	IV
79	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ 1-Pip-4-(1'-Pip)	583	IV
80	H-DPro Phe	Arg CH ₂ (NMe)AhaNH ⁿ Bu	615	IV
81	H-DPro Phe	Arg CH ₂ -Abn	540	IV
82	H-DPro Phe	Arg CH ₂ -Hyp(O ⁿ Bu)NHEt	629	IV
83	H-DPro Phe	Arg CH ₂ -Sar Pro NHEt	628	III
84	H-DPro Phe	Arg CH ₂ - ³ Hyp(O ⁿ Bu) ^R O ⁿ Bu	644	IV
85	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ Pic NEt ₂	641	IV
86	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ ¹ DHyp(O ⁿ Bu) ^R O ⁿ Bu	644	IV
87	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ Pro ^R CONEt ₂	599.9	IV
88	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ 1-Pip-3(RS)CO ₂ H	544	IV
89	H-DPro Phe	Arg CH ₂ 1-Pip-3(RS)CH ₂ CONEt ₂	613	IV
90	H-DPro Phe	Arg CH ₂ N(CH ₂ Ch)(CH ₂) ₅ Me	612	III
91	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ N(Oc) ₂	657	III
92	H-DPro Phe	Arg CH ₂ N(Et)Ch	542	III
93	H-DPro Phe	Arg CH ₂ N(Me)(CH ₂) ₄ NH ₂	517	III
94	H-DPro Phe	Arg CH ₂ N(Me) ⁿ Bu	502	III
95	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ N ⁿ Bu ₂	544	III
96	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ N[ⁿ Bu]SO ₂ ⁿ Bu	594	III
97	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ N[ⁿ Bu](CH ₂) ₃ CONH ₂	573	III
98	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ N[ⁿ Hex](CH ₂) ₇ NH ₂	629.5	III
99	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ N[ⁿ Hex](CH ₂) ₅ NH ₂	601	III
100	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ N[ⁿ Hex](CH ₂) ₃ NH ₂	573	III
101	H-DPro Phe	DLArg CH ₂ N[ⁿ Bu](CH ₂) ₄ Ph	620	III

4. táblázat folyt.

Aminometilén ketonok és analógjaik

			[M+H] ⁺	Class
102	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mHex] (CH ₂) ₆ CONH ₂	643	III
103	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mHex] (CH ₂) ₆ NH ₂	615	III
104	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mHex] (CH ₂) ₇ OH	630	III
105	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mHex] (CH ₂) ₇ NHAc	671	III
106	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mHex] (CH ₂) ₆ CONHEt	671	III
107	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mHex] (CH ₂) ₆ CO ₂ Me	658	III
108	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mHex] (CH ₂) ₆ CO ₂ H	644	III
109	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mBu] (CH ₂) ₃ CONEt ₂	629	III
110	H-DPro Phe DLArg	CH ₂ N ^[mBu] (CH ₂) ₃ CONHEt	601	III

5. táblázat

Analógokat tartalmazó keto izoszter

			[M+H] ⁺	Class
40	H-DPro Phe DLArg ^K Gly	Pro-NHEt	599	VI
111	H-DPro Phe Arg ^K Gly	Pro-NHEt	599	VI
112	H-DPro Phe Arg ^K Gly	Arg-NH ₂	530	V
113	H-DPro Phe DLArg ^K Gly	Ala-NH ₂	545	V
114	H-DPro Phe DLArg ^K Gly	Aha-NH ₂	587	V
115	H-DPro Phe DLArg ^K Gly	Aha-NH ^m Bu	643	V

6. táblázat

Szubsztrátum analógok

			[M+H] ⁺	Class
45	H-DPro Phe	Arg Chg-NH ₂	557	VII
116	CPr-CO Phe	Arg Chg-NH ₂	*	VII
117	MeSO ₂ DPro Phe	Arg Chg-NH ₂	635	VII
118	MeCO DPro Phe	Arg Chg-NH ₂	599	VII
119	H-DArg Phe	Arg Ser- NH ₂	*	VII
120	H-DCha Phe	Arg Ser- NH ₂	*	VII
121	H-DPhe Phe	Arg Ser- NH ₂	*	VII
122	H-DPic Phe	Arg Ser- NH ₂	*	VII

6. táblázat folyt.

Szubsztrátum analógok

				[M+H] ⁺	Class
123	H-DPic	Phe	Arg Chg-NH ₂	*	VII
124	H-DPro	Phe	Arg Ser-NH ₂	*	VII
125	H-DPro	Cha	Arg Ser-NH ₂	*	VII
126	H-DPro	Cha	Arg Gly-NH ₂	*	VII
127	H-DPro	Phe	Arg Ser-Arg-NH ₂	*	VII
128	H-DPro	Phe	Arg Lys-NH ₂	*	VII
129	H-DPro	Phe	Arg Aha-NH ₂	*	VII
130	H-DPro	Phe	Arg Phe-NH ₂	565	VII
131	H-DPro	Phe	Arg Leu-NH ₂	531	VII
132	H-DPro	Phe	Arg Ile-NH ₂	531	VII
133	H-DPro	Nal	Arg Ser-NH ₂	*	VII
134	H-DPro	Phe	Arg DAha-NH ₂	531	VII
135	H-DPro	Phe	Arg Aha-NH(CH ₂) ₃ Me	587	VII
136	H-DPro	Phe	Arg Nleucinol	518	VII
137	H-DPro	Phe	Arg SerO ⁿ Bu NH ₂	561	VII
138	H-DPro	Phe	Arg Cha-NH ₂	571	VII
139	H-DPro	Phe	Arg Ada-NH ₂	623	VII
140	H-DPro	Phe	Arg Hch-NH ₂	585	VII
141	H-DPro	Nal	Arg Cha-NH ₂	*	VII
142	H-DPro	Cha	Arg Cha-NH ₂	*	VII
143	H-DPro	PhepNO ₂	Arg Ser-NH ₂	*	VII
144	H-DPro	Nal	Arg Ile-NH ₂	*	VII
145	H-DPro	Phe	Arg Ile Pro-NH ₂	*	VII
146	H-DPro	Phe	Arg Aha Pro-NH ₂	*	VII
147	H-DPro	Nal	Arg Aha-NH ₂	*	VII
148	H-DPro	Cha	Arg Npg-NH ₂	*	VII
149	H-DPro	Cha	Arg Hch-NH ₂	*	VII
150	H-DPro	Nal	Arg Hch-NH ₂	*	VII
151	H-DPro	Phe	Arg Npg-NH ₂	545	VII
152	H-DPro	Phe	Arg Chg-1-Pip	625	VII
153	H-DPro	Phe	Arg Chg-NH(CH ₂) ₅ Me	641	VII
154	H-DPro	4-Fph	Arg Chg-NH ₂	575	VII

* Satisfactory amino acid analysis obtained

7. táblázat

Amidok

			[M+H] ⁺	Class
47	H-DPro Phe	Arg N[(CH ₂) ₅ Me](CH ₂) ₃ Ch	626	VIII
155	H-DPro Phe	Arg N(Me) ⁿ Bu	488	VIII
156	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₃ CO Arg-NH ₂	*	VIII
157	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₃ NH ₂	475	VIII
158	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₄ CO Arg-NH ₂	*	VIII
159	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₄ NH ₂	*	VIII
160	H-Pro Phe	Arg NH(CH ₂) ₅ CO Arg-NH ₂	687	VIII
161	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₅ NH ₂	503	VIII
162	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₆ CO Arg-NH ₂	701	VIII
163	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₇ CO Arg-NH ₂	715	VIII
164	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₇ CONH(CH ₂) ₃ Me	615	VIII
165	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₇ NHAc	573	VIII
166	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₇ NH ₂	531	VIII
167	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₇ CONH ₂	559	VIII
168	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₇ CO-Gly Gly Arg-NH ₂	829	VIII
169	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₇ CO-Gly Arg-NH ₂	772	VIII
170	H-DPro Phe	Arg NH(CH ₂) ₇ CO-Gly Gly-Gly Arg-NH ₂	886	VIII
171	H-DPro Phe	Arg N[ⁿ Hex] ₂	586	VIII
172	H-DPro Cha	Arg NHCH ₂ Ch	520	VIII
173	H-DPro αNal	Arg NHCH ₂ Ch	564	VIII
174	H-DPro βNal	Arg NHCH ₂ Ch	564	VIII
175	H-DPro His	Arg NHCH ₂ Ch	504	VIII
176	H-DPro(4Me)Phe	Arg NHCH ₂ Ch	528	VIII
177	H-DPro Phe	Nar NHCH ₂ Ch	500	VIII
178	H-DPic Phe	Arg NHCH ₂ Ch	528	VIII
179	H-DTic Phe	Arg NHCH ₂ Ch	576	VIII
180	H-DThi Phe	Arg NHCH ₂ Ch	570	VIII
181	ⁿ Bu DPro Phe	Arg NHCH ₂ Ch	570	VIII

* Satisfactory amino acid analysis obtained

8. táblázat

Ketonok

		[M+H] ⁺	Class
49	H-DPro Phe Arg CH ₃	417	I
48	H-DPro Phe Arg (CF ₂) ₂ CF ₃	**	I
53	H-DPro Phe ArgCH ₂ CH[ⁿ Hex] ₂	***	I

**Molekuláris ion nincs deketálva

9. táblázat

α-ketoamidok

		[M+H] ⁺	Class
11	H-DPro Phe DL Lys CON[ⁿ Bu] ₂	530	XI
50	H-DPro Cha DL Arg CON[ⁿ Bu] ₂	***	XI

***[M+H]⁺ nem elérhető

I. példa

Me-DPhe-Cha-Arg-H (5 vegyület)

A cím szerinti 5 képletű vegyület előállítását az I reakcióvázlat szerint végeztük. A továbbiakban az ismertetés során az arab számokkal ezen reakcióvázlaton megadott vegyületekre utalunk. A kis római számokkal zárojelben megadott utalások a reakciólépésekre vonatkoznak.

- (i) 10,2 mmól izobutil-klór-hangysav-észter elkeverünk 25 ml vizmentes THF-ben -20°C hőmérsékleten oldott, 9,23 mmól Boc-Arg(Z₂)OH-val és 11,08 mmól N-metil-morfolinnal. 20 perc eltelte után a szilárd anyagot leszűrjük és a szűrletet 0°C hőmérsékleten 10 ml vízben oldott 10,3 mmól nátrium-bór-hidridhez adagoljuk. 3 óra elteltével 0,3 mólos KHSO₄ oldatot adagolunk és a nyers terméket EtOAc--vel extraháljuk, majd flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (EtOAc/petroléter=4/6). Az 1 képletű alkoholt fehér, szilárd anyag formájában izoláljuk (97%).
- (ii) 4,75 mmól 1 képletű vegyületről a Boc csoportot eltávolítjuk, telített HCl/dioxán eleggyel végzett kezeléssel, majd a terméket 9,5 mmól Boc-Cha-ONSu-val acilezzük 20 ml CH₂Cl₂-ben 0° -on N-metil-morfolin jelenlétében. 2 óra elteltével a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=4/6). Ily módon nyerjük a 2 képletű alkoholt szintelen olaj formájában (90%).

- (iii) 4,27 mmól fenti 2 képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc csoportot telített HCl/dioxán eleggyel való kezeléssel, és a kapott terméket 5,12 mmól Z(NMe)Dphe-Oh-val reagáltatjuk 10,2 mmól HOBt, 6,1 mmól vízben oldható karbodiimid és N-metil-morfolin jelenlétében 20 ml DMF-ben 0°-on. 18 óra elteltével a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=1/1). Ily módon nyerjük a 3 képletű alkoholt szintelen olaj formájában (52%).
- (iv) 2,22 mmól fentiek szerinti 3 képletű alkoholt feloldunk CH₂Cl₂/AcOH elegyben (30/1) és hozzáadunk 4,5 mmól Dess-Martin Periodinane-t. 2,5 óra elteltével szobahőmérsékleten a reakciókeveréket EtOAc-vel hígítjuk, majd 32 ml nátrium-tioszulfátot tartalmazó telített NaHCO₃ oldatba öntjük. A nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=3/7). Így nyerjük a 4 képletű aldehidet szintelen olaj formájában (75%).
- (v) 1,65 mmól 4 képletű aldehidet feloldunk 50 ml MeOH/H₂O/AcOH=90/9/1 elegyben és 5%-os szénhordozós palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A nyers terméket mplc-vel tisztítjuk (*Vydac C₁₈ (15-25 μm), MeCN/H₂O/TFA), amikor is 5 képletű (CH-851) tiszta vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, mennyisége 780 mg. (Tlc EtOAc-Py-AcOH-H₂O=30/20/6/11, szilikagélen). 6 n HCl oldattal 110°-on 2 órán át végzett hidrolízis után a peptidtartalom Chara vonatkoztatva 40% (FAB mass spec [M+H]⁺=474 (Calc.

$m/z=472$).

II. példa

H-DPro-Phe-Lys-CONⁿBu₂ (11 vegyület, II reakcióvázlat)

- (i) 14,8 mmól TcbocONSu-t elkeverünk 50 ml CH₂Cl₂-ben oldott 12,2 mmól H-Lys(Z)-OMe.HCl-el és 14,8 mmól trietil-aminnal. 3 óra után szobahőmérsékleten a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk, a terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, -EtOAc/pertol=7/13). Így kapjuk a 6 képletű észtert szintelen olaj formájában (100%).
- (ii) 50 mmól diizobutil-aluminium-hidridet adagolunk 1,5 mólos toluolos oldat formájában 100 ml vizmentes toluolban oldott 12,2 mmól fenti 6 képletű vegyülethez - 78°-on 20 perc leforgása alatt. További 10 perc után 10 ml metanolt, majd 100 ml Rochelle féle só telített oldatát adagoljuk. 2,5 óra elteltével a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=3/7). Így kapjuk a 7 képletű vegyületet szintelen olaj formájában (49%).
- (iii) 18 mmól kálium-cianidot és 30 ml 1 mólos sósavat elkeverünk 30 ml etil-acetátban oldott 5,9 mmól 7 képletű vegyülettel. 18 óra elteltével szobahőmérsékleten a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a kapott terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=4/6). Ily módon nyerjük a 8 képletű cianohidrint, szintelen olaj formájában (88%).

- (iv) 50 ml 4 mólos dioxános sósav oldatot elkeverünk 15 ml vizmentes metanolban oldatott 5,28 mmól 8 képletű vegyülettel 0°-on, majd 18 óra után szobahőmérsékleten 15 ml jeges vizet adunk hozzá. 3 nap után 4°C hőmérsékleten szilárd KHCO₃-at adagolunk, a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/pertoléter=11/9). A kapott 8b képletű észtert sárga olaj formájában nyerjük (59%).
- (v) Kis részletekben aktivált cinkport adagolunk 25 ml AcOH/H₂O=9/1 elegyben oldott 3,1 mmól 8b képletű vegyülethez, majd 1,5 óra múlva szobahőmérsékleten a cinket leszűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük és a maradékot EtOAc-ben oldjuk. A kapott oldatot telített NaHCO₃ oldattal mossuk, majd Na₂SO₄-en szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A 9 képletű amint szintelen amin formájában nyerjük (85%).
- (vi) 2,63 mmól 9 képletű amint 3,04 mmól Boc-Phe-ONSu-val acilezünk 30 ml CH₂Cl₂-ben 0°-on N-metil-morfolin jelenlétében. 3 óra után a keveréket ismert módon feldolgozzuk és a nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=6/4). A 10a képletű észtert szintelen olaj formájában nyerjük (92%).
- (vii) 2,41 mmól 10a képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc csoportot telített HCl/dioxán eleggyel végzett kezeléssel és a kapott terméket 2,92 mmól Boc-DPro-ONSu-val acilezzük 30 ml CH₂Cl₂-ben 0°-on N-metil-morfolin jelenlétében. 3 óra elteltével a reakciókeveréket

ismert módon feldolgozzuk és a kapott terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=3/1). Így nyerjük a 10b képletű észtert szintelen olaj formájában (64%).

(viii) 1,6 mmól litium-hidroxidot és 3 ml vizet elkeverünk 30 ml THF-ben oldott 1,54 mmól 10b képletű vegyülettel. 4 óra elteltével szobahőmérsékleten vákuumban a THF-et eltávolítjuk, a pH értékét 1 mólos citromsavval pH=4-re beállítjuk és CHCl_3 -mal extraháljuk. A szerves extraktumokat sóoldattal mossuk, Na_2SO_4 -en szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Így nyerjük a 10c képletű savat szintelen olaj formájában (70%).

(ix) 1,3 mmól pentafluor-fenolt és 1,3 mmól vizoldható karbodiimidet elkeverünk 20 ml CH_2Cl_2 -ben oldott 1,07 mmól 10c vegyülettel 0°-on. 2,5 óra elteltével 2,1 mmól dibutil-amint adunk az oldathoz 0°-on és a pH-t DIEA-val pH=9 értékre beállítjuk. 18 óra elteltével szobahőmérsékleten a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=7/3). A kapott 10d képletű amidot szintelen olaj formájában nyerjük (48%).

(x) 0,97 mmól Dess-Martin perjodinánt adagolunk 40 ml CH_2Cl_2 -ben oldott 0,52 mmól 10d vegyülethez. 2 óra elteltével szobahőmérsékleten további 0,52 mmól Dess-Martin perjodinánt adagolunk, majd további 3 óra után a reakciókeveréket EtOAc-vel higitjuk és 7,3 mól nátrium-tioszulfátot adagolunk vízzel és telített NaHCO_3 -mal elkeverve. A kapott terméket flash kromatográfiával

tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=9/11). A 10e képletű ketoamidot szintelen olaj formájában nyerjük (57%).

- (xi) 0,24 mmól 10e képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc csoportot telített HCl/dioxán eleggyel való kezeléssel. A kapott terméket AcOH/H₂O 9/1 arányu elegyében oldjuk és 5%-os szénhordozós palládium-katalizátoron hidrogénez-
zük. A nyers terméket mplc-vel tisztítjuk (Vydac C₁₈, 15-25 μ m, MeCN/H₂O/TFA). Ily módon 89,7 mg 11 képletű vegyületet nyerünk (CH-1463). Ezután HPLC analízist végzünk (Novopak C₁₈, 4 μ , 8x100 mm, lineáris gradiens 20 $\rightarrow$ 80%, 0,1% TFA/MeCN, 0,1% TFA/H₂O elegyben 25 percen át 1,5 ml/perc), ami 2 epimer D-Arg jelenlétét mutatja ki (40%) 11,2 percnél és L-Arg (60%) 12,6 percnél. 6 n sósavval 110°-on 22 órán át végzett hidrolízis után aminosav analízis alapján Phe=0,93, Pro=1,07.

III. példa

H-DPro-Phe-Arg-CH₂S(CH₂)₄CH₃

(17 vegyület, III reakcióvázlat)

- (i) 46,1 mmól Boc-Arg(Z₂)OH-t feloldunk 200 ml vízmentes THF-ben, majd hozzáadunk 50,85 mmól N-metil-morfolint és 50,73 mmól izobutil-klór-hangysav-észtert -20°-on. 20 perc elteltével a keverékhez Et₂O-ban oldott 0,1 mól diazometánt adagolunk -5°-on. 2 óra elteltével nyerjük a 12 képletű diazoketont sárga, szilárd anyag formájában.
- (ii) 46,1 mmól 12 képletű diazoketont feloldunk vízmentes THF-ben, hozzáadunk 69,15 mmól HBr-t EtOAc-ben -20°-on,

majd 45 perc elteltével telített NaHCO_3 oldatot adagolunk. A nyers terméket EtOAc-vel extraháljuk, EtOH-ból kristályosítjuk, amikor is a 13 képletű Boc-Arg(Z_2) CH_2Br vegyületet nyerjük (85%).

- (iii) 1,27 mmól 1-pentán-tiólt 5 ml vizmentes DMF-ben elkeverünk 1,4 mmól nátrium-hidriddel. 30 perc elteltével 1,27 mmól 13 képletű vegyületet adagolunk - 40° -on 20 perc alatt és -5° -on 2,5 órán át. Ezután 0,3 mól KHSO_4 -et adagolunk a keverékhez, a terméket EtOAc-vel extraháljuk, szilikagélen flash kromatografáljuk (EtOAc/petroléter=15/85), amikor is a 14 képletű vegyületet nyerjük szintelen olaj formájában (74%).
- (iv) 0,94 mmól 14 képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc védőcsoportot telített HCl/dioxán oldattal, majd a kapott terméket 1,13 mmól Boc-Phe-OPfp vegyülettel acilezzük CH_2Cl_2 -ben 0° -on DIEA jelenlétében. A nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, EtOAc/petroléter=3/7), amikor is a 15 képletű tiometilén analógot nyerjük szintelen olaj formájában (55%).
- (v) 0,52 mmól 15 képletű vegyületről a Boc védőcsoportot eltávolítjuk telített HCl/dioxán oldattal való kezeléssel, majd a kapott terméket DMF-ben oldjuk és 0,63 mmól Boc-DPro-OH-val kezeljük 1,05 mmól HOBT, valamint 0,76 mmól vízben oldható karbodiimid és N-metil-morfolin jelenlétében. Ezután a terméket ismert módon feldolgozzuk és flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (EtOAc/petroléter=4/6). Ily módon 16 képletű tiometilénvegyületet nyerünk szintelen

olaj formájában (75%).

- (vi) 0,38 mmól 16 képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc védőcsoportot telített HCl/dioxán oldattal való kezeléssel. A kapott terméket AcOH/H₂O=9/1 elegyben oldjuk és 5%-os szénhordozós palládium katalizátoron hidrogénezzük. A nyers terméket MPLC-vel tisztítjuk (Vydac C₁₈, 15-25 μ , MeCN/H₂O/TFA), amikor is 41 mg 17 képletű vegyületet nyerünk (CH-574). A terméket HPLC-vel vizsgáljuk (Novapak C₁₈, 4 μ , 8x100 mm, lineáris gradiens 20 $\rightarrow$ 80%, 0,1% PFA/MeCN 0,1% TFA/H₂O-ba, 25 percen át 1,5 ml/perc), a vizsgálat két epimer jelenlétét mutatja ki, D-Arg (<5%), 9,8 percnél és Arg (>95%) 11,1 percnél. 6 n sósavval 150°-on 1,5 órán át végzett hidrolízis után az aminosav analízis alapján Phe=0,80, Pro=1.

A 2. táblázatban összefoglalt összes analógot a fentiekben leírt módszerrel állítottuk elő. A 61 képletű vegyületet a 60 képletű vegyület oxidálásával állítottuk elő, amelyet meta-klór-peroxibenzooesavval végeztünk.

IV. példa

H-DPro-Phe-Arg-CH₂OCH₂(CF₂)₃CHCF₂

(23 vegyület, IV reakcióvázlat)

- (i) 2,45 mmól 1H,1H,5H-oktafluor-1-pentanolt 8 ml vizmentes DMF-ben elkeverünk 1,83 mmól nátrium-hidriddel, majd 30 perc eltelte után -40°C hőmérsékleten 1,63 mmól 13 képletű bróm-ketont adagolunk hozzá és a keveréket ezen a hőmérsékleten tartjuk 30 percen át, majd -5°-on 2,5

órán át. Ezután 0,3 mólos KHSO_4 oldatot adagolunk és a terméket EtOAc-vel extraháljuk, majd szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc/petroléter=15/85). A 18 képletű fluor-észtert szintelen olaj formájában nyerjük (69%).

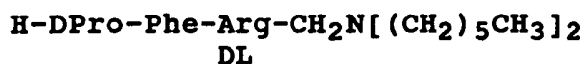
- (ii) 1,13 mmól 18 képletű fluor-étert feloldunk 40 ml MeOH-ban, hozzáadunk 1,18 mmól nátrium-bórhidridet 0° -on, majd 15 perc elteltével 0,3 mól KHSO_4 -et és a keveréket EtOAc-vel extraháljuk. Ily módon nyerjük a 19 képletű vegyületet szintelen olaj formájában (88%).
- (iii) 1 mmól 19 képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc védőcsoportot telített HCl/dioxán eleggyel, majd a kapott terméket CH_2Cl_2 -ben oldjuk és 1,2 mmól Boc-Phe-OPfr-vel acilezzük 0° -on DIEA jelenlétében. A terméket ismert módon elválasztjuk és flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (EtOAc/petroléter=3/7), így nyerjük a 20 képletű terméket szintelen olaj formájában (55%).
- (iv) 0,55 mmól 20 képletű vegyületről eltávolítjuk a védőcsoportot telített HCl/dioxán eleggyel, majd 1,63 mmól Boc-DPro-OPfp-vel acilezzük CH_2Cl_2 -ben 0° -on DIEA jelenlétében. A terméket ismert módon kinyerjük és szilikagélen flash kromatografáljuk (EtOAc/petroléter=4/6), így módon nyerjük a 21 képletű vegyületet szintelen olaj formájában (48%).
- (v) 0,24 mmól 21 képletű vegyületet feloldunk $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}=30/1$ elegyben és hozzáadunk 0,48 mmól Dess-Martin perjodinánt. 2 óra elteltével szobahőmérsékleten

a keveréket EtOAc-vel higitjuk, majd vízzel és telített NaHCO₃-mal 3,5 mól nátrium-tioszulfáthoz adagoljuk. A nyers terméket szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc/petroléter=7/13), amikor is a 22 képletű fluor-étert nyerjük szintelen olaj formájában (64%).

- (vi) 0,16 mmól 22 képletű fluor-éter vegyületről eltávolítjuk a védőcsoportot és a III példa (vi) pontja szerint tisztítjuk. A tisztítás során a 23 képletű vegyületet (CH-619) nyerjük fehér, szilárd anyag formájában, mennyisége 50,9 mg. Az elvégzett HPLC vizsgálat szerint (Novapak C₁₈ 4μ, 8x100 mm, lineáris gradiens 20 → 80%, 0,1% TFA/MeCN, 0,1% TFA/H₂O-ba 25 percen át, 1,5 ml/perc) egyetlen termék van jelen (TR=11,5 perc). 6 n sósavval 150°C hőmérsékleten 1,5 órán át végzett hidrolízis után az aminosav analízis alapján Phe=1,0, Pro=1,2.

A 3. táblázatban összefoglalt analógokat a fentiek szerint állítjuk elő, kivéve az 54 és 55 számú vegyületeket, amelyeket a XIII, illetve XIV reakcióvázlatok szerint állítunk elő.

V. példa



(31 vegyület, V reakcióvázlat)

- (i) 18,5 mmól Boc-Arg(Z₂)OH vegyületet feloldunk 50 ml

- CH₂Cl₂-ben, 0°-on hozzáadunk 20,35 mmól triklór-etanolt, 22 mmól vizoldható karbodiimidet és 0,93 mmól dimetil-amino-piridint. 3 óra elteltével a keveréket ismert módon feldolgozzuk, így nyerjük a 24 képletű triklór-etil-származékot szintelen olaj formájában (100%).
- (ii) 18,1 mmól 24 képletű vegyületről telített HCl/dioxán eleggyel a védőcsoportot eltávolítjuk és 27,2 mmól Boc-Phe-ONSu vegyülettel acilezzük CH₂Cl₂-ben 0°-on N-metil-morfolin jelenlétében. 3 óra elteltével a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a nyers terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (EtOAc/petroléter=2/8), így nyerjük a 25 képletű vegyületet fehér, szilárd anyag formájában (97%).
- (iii) 17,4 mmól 25 képletű vegyületről a védőcsoportot telített HCl/dioxán eleggyel eltávolítjuk, és 26,2 mmól Boc-DPro-ONSu-val acilezzük CH₂Cl₂-ben 0°-on N-metil-morfolin jelenlétében. 3 óra elteltével a keveréket ismert módon feldolgozzuk és a terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (EtOAc/petroléter=35/65), így módon nyerjük a 26 képletű védett tripeptidet szintelen olaj formájában (94%).
- (iv) 16,47 mmól 26 képletű vegyület jégecetes oldatához aktivált cinkport adagolunk, majd 3 óra elteltével a cinket leszűrjük, a szűrletet betöményítjük és a kapott nyers terméket szilikagélen flash kromatografáljuk (EtOAc/petroléter/AcOH=74/25/1), így nyerjük a 27 képletű tiszta tripeptidet fehér, szilárd anyag formájában (91%).

- (v) 15 mmól 27 képletű védett tripeptidet feloldunk 40 ml vízmentes THF-ben, hozzáadunk 18 mmól N-metil-morfolint és 16,6 mmól izobutil-klór-hangyasavésztert -20° -on, majd 20 perc elteltével a keveréket Et_2O -ban oldott 35 mmól diazometánhoz adagoljuk -5° -on. 2,5 óra elteltével nyerjük a 28 képletű diazoketánt sárga olaj formájában.
- (vi) 15 mmól 28 képletű diazoketánt vízmentes THF-ben 22,2 mmól EtOAc-ben oldott HBr-rel kezeljük -20° -on, majd 45 perc elteltével telített NaHCO_3 -at adagolunk hozzá. A nyers terméket EtOAc-vel extraháljuk, szilikagélen flash kromatografáljuk ($\text{EtOAc}/\text{petroléter}=1/1$), így nyerjük a 29 képletű bróm-ketont fehér, szilárd anyag formájában (72%).
- (vii) 1,25 mmól dihexil-amint és 0,8 mmól NaHCO_3 -mat elkeverünk 5 ml vízmentes THF-ben oldott 0,23 mmól 29 képletű bróm-ketonnal, majd 18 óra elteltével szobahőmérsékleten hozzáadunk 0,3 mól KHSO_4 -et és a nyers terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk ($\text{EtOAc}/\text{petroléter}=35/65$). Így nyerjük a 30 képletű védett amino-metilén-ketont sárga olaj formájában (54%).
- (viii) 0,12 mmól 30 képletű amino-metilén-ketonról a védőcsoportot a III (vi) példa szerint eltávolítjuk és a vegyületet tisztítjuk. Ily módon 41 mg 31 képletű vegyületet nyerünk (CH-694) fehér, szilárd anyag formájában. Az elvégzett HPLC vizsgálat alapján (lineáris gradiens $20 \rightarrow 80\%$, 0,1% TFA/MeCN, 0,1% TFA/ H_2O -ba, 25 perc alatt, 1,5 ml/perc) két epimer van jelen, D-Arg (50%) 11,2 percnél és L-Arg (50%) 12,5

percnél. 6 n sósavval 110°C hőmérsékleten 22 órán át végzett hidrolízis után az elvágott aminosav analízis alapján Phe=0,91, Pro=1,09.

A 4. táblázatban összefoglalt analógokat a fentiek szerint állítjuk elő. A szükséges aminosavakat ismert eljárással állítjuk elő, így például redukativ aminálással és Curtius átrendezeéssel.

VI. példa

H-DPro-Phe-Arh^KGly-Pro-NH₂t

(40 vegyület, VI reakcióvázlat)

- (i) 6,81 mmól H₂C(CO₂Tce)₂ vegyületet elkeverünk 30 ml vizmentes THF-ben 5,67 mmól nátrium-hidriddel, majd 45 perc elteltével 4,52 mmól 13 képletű bróm-ketont adagolunk -5°-on. 2,5 óra elteltével 0,3 mól KHSO₄-et adagolunk és a nyers terméket EtOAc-vel extraháljuk és szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc/petroléter=2/8). Ily módon nyerjük a 32 képletű vegyületet szintelen olaj formájában (83%).
- (ii) 3,65 mmól 32 képletű vegyület jégecetes oldatához aktivált cinket adagolunk. 2,5 óra elteltével szobahőmérsékleten a cinket leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, amikor is a 33 képletű disavat nyerjük.
- (iii) A 33 képletű disavat feloldjuk toluolban és visszafolyatás közben 45 percen át melegítjük. Az oldószert ezután elpárologtatjuk, a nyers terméket szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc/petrolé-

ter=60/39/1). Így nyerjük a 34 képletű vegyületet szintelen olaj formájában (70% a 32 képletű vegyületből).

- (iv) 2,82 mmól triklór-etanolt, 2,81 mmól vizoldható karbodiimidet és 0,117 mmól dimetil-amino-piridint adagolunk 50 ml CH_2Cl_2 -ben oldott 2,34 mmól 34 képletű vegyülethez 0° -on. 2,5 óra elteltével a keveréket ismert módon feldolgozzuk, a nyers terméket szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc/petroléter=85/15), így nyerjük a 35 képletű triklór-etil-származékot szintelen olaj formájában (83%).
- (v) 1,85 mmól 35 képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc védőcsoportot telített HCl/dioxán alkalmazásával és a kapott terméket 6,04 mmól Boc-Phe-OPfp-vel acilezzük CH_2Cl_2 -ben DIEA jelenlétében. 2 óra elteltével a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a nyers terméket szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc/petroléter=2/8), így nyerjük a 36 képletű vegyületet szintelen olaj formájában (85%).
- (vi) 1,58 mmól 36 képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc védőcsoportot telített HCl/dioxán alkalmazásával és a kapott terméket 5,12 mmól Boc-DPro-OPfp vegyülettel acilezzük CH_2Cl_2 -ben DIEA jelenlétében. 2 óra elteltével a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a nyers terméket szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc/petroléter=35/65), így nyerjük a 32 képletű vegyületet szintelen olaj formájában (79%).
- (vii) 1,13 mmól 37 képletű vegyület jégecetes oldatához

aktivált cinkport adagolunk, majd 2,5 óra elteltével szobahőmérsékleten a cinket leszűrjük, a szűrletet betöményítjük és a szilikagélen flash kromatografáljuk (EtOAc/petroléter/AcOH=70/29/1). Így nyerjük a 38 képletű terméket szintelen olaj formájában (76%).

(viii) 0,26 mmól 38 képletű védett keto-izosztert a Pfp észterévé alakítjuk 0,29 mmól Pfp-OH-val és 0,31 mmól vizoldható karbodiimiddel való kezeléssel 8 ml CH₂Cl₂-ben 0°-on 2,5 óra alatt. A kapott Pfp-észtert 0°-on 0,78 mmól H-Pro-NHEt.HCl sóhoz kapcsoljuk DIEA jelenlétében. 18 óra elteltével a keveréket ismert módon feldolgozzuk és a terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (CHCl₃/MeOH/AcOH=92/1), így nyerjük a 39 képletű vegyületet szintelen olaj formájában (91%).

(ix) 0,23 mmól 39 képletű védett keto-izoszter vegyületről a védőcsoportot a III (vi) példában leírtak szerint eltávolítjuk, így 40 mg tisztított 40 képletű vegyületet nyerünk (CH-595) fehér, szilárd anyag formájában. Az elvégezett HPLC vizsgálat szerint (lineáris gradiens 10 → 50%, 0,1% TFA/MeCN, 0,1% TFA/H₂O-ba, 25 perc alatt, 1,5 ml/perc) két epimer van jelen, D-Arg (46%) 10,1 percnél és L-Arg (54%) 11,7 percnél. 6 n sósavval 150°-on 1,5 órán át végzett hidrolízis után az aminosav analízis alapján Phe=0,91, Pro=1,09.

Az 5. táblázat szerinti analógokat a fentiek szerint állítjuk elő.

VII. példa

H-DPro-Phe-Arg-Chg-NH₂ (45 képlet, VII reakcióvázlat)

- (i) 19,2 mmól Boc-Phg-OH-t feloldunk 100 ml AcOH/H₂O=9/1 elegyben és Rh/C katalizátor jelenlétében 60 psi nyomáson 3 napon át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és az oldatot elpárologtatjuk, így nyerjük a 41 képletű Boc-Chg-OH vegyületet (100%).
- (ii) 4,1 ml vizoldható karbodiimidet, 4,3 mmól HOBt vegyületet elkverünk 60 ml CH₂Cl₂/DMF=2/1 elegyben oldott 3,9 mmól 41 képletű vegyülettel szobahőmérsékleten, majd 30 perc elteltével 0,8 ml 35%-os ammonia oldatot adagolunk hozzá. További 3 óra elteltével szobahőmérsékleten a keveréket ismert módon feldolgozzuk, és a terméket EtOH-ból átkristályosítjuk, így nyerjük a 42 képletű amidot fehér, szilárd anyag formájában (60%).
- (iii) 0,77 mmól 42 képletű vegyületről eltávolítjuk a Boc csoportot telített Hcl/dioxán alkalmazásával, így nyerjük a 43 képletű amidot fehér, szilárd anyag formájában (100%).
- (iv) 0,38 mmól 27 képletű védett tripeptidet feloldunk 5 ml DMF-ben, hozzáadunk 0,76 mmól 43 képletű vegyületet, 0,76 mmól HOBt-t és 0,46 mmól karbodiimidet, valamint N-metil-morfolint 0°C hőmérsékleten. Szobahőmérsékleten 18 óra elteltével a reakciókeveréket ismert módon feldolgozzuk és a terméket flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (CHCl₃/MeOH/=99/1). Így nyerjük a 44 képletű védett tetrapeptidet fehér, szilárd anyag formájában (69%).

- (v) 0,27 mmól védett 44 képletű tetrapeptidről a védőcsoportokat eltávolítjuk és a terméket tisztítjuk a III (vi) példa szerint. Így 58 mg 45 képletű vegyületet nyerünk (CH-640) fehér, szilárd anyag formájában. AZ elvégzett HPLC vizsgálat szerint (lineáris gradiens 10 → 50%, 0,1% TFA/MeCN, 0,1% TFA/H₂O-ba, 25 perc alatt, 1,5 ml/perc), egyetlen csucst találunk 14,2 percnél. 6 n sósavval 110°-on 22 órán át végzett hidrolízis után az aminosav analízis alapján Arg=0,96, Phe=1 és Pro=0,95.

A 6. táblázatban összefoglalt analógokat a fentiek szerint állítjuk elő vagy más ismert peptid kapcsolási eljárást alkalmazunk (M. Bodansky & A. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1984).

VIII. példa

H-DPro-Phe-Arg-N[(CH₂)₅](CH₂)₃Ch

47 képlet, VIII reakcióvázlat)

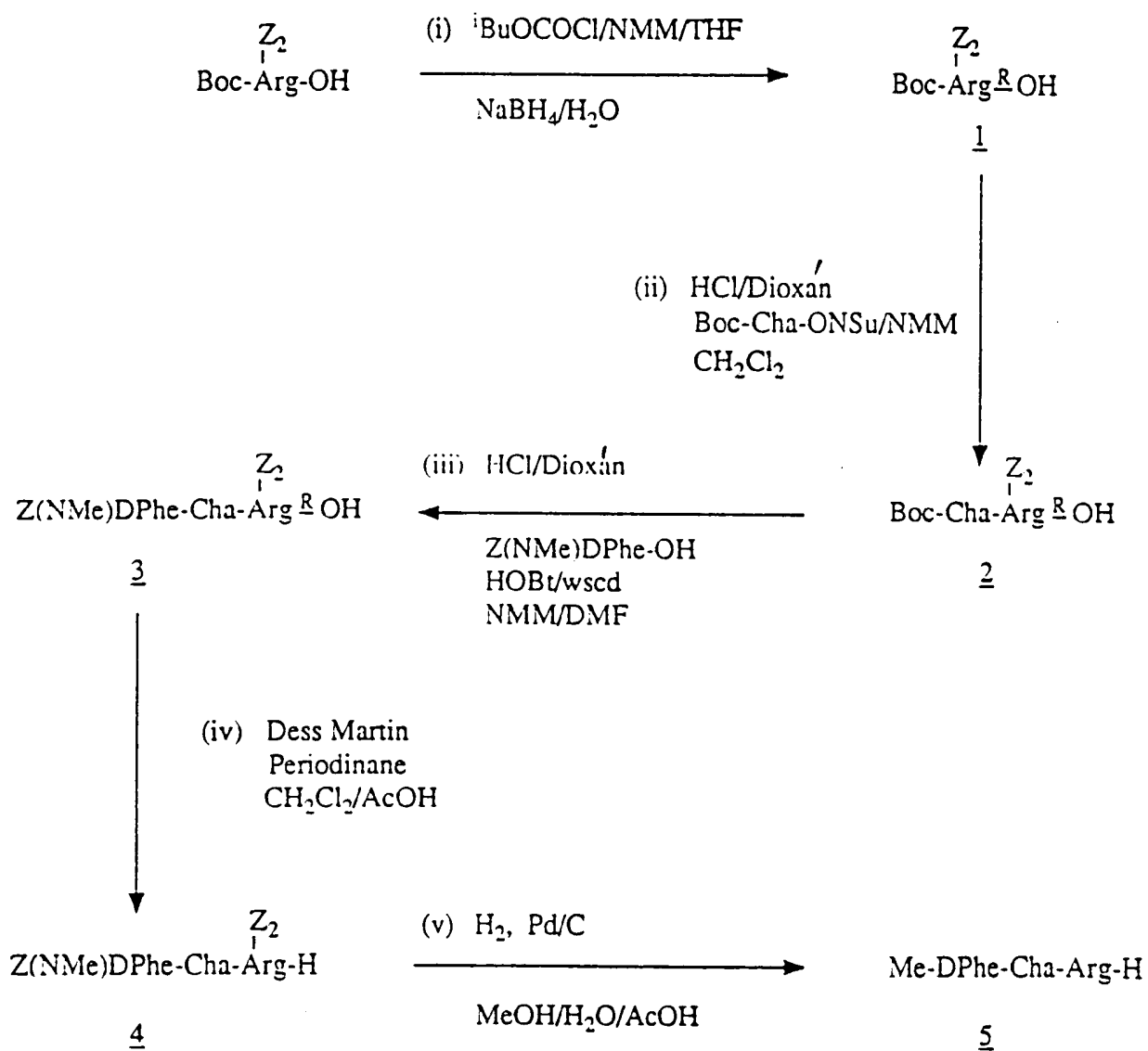
- (i) 0,32 mmól 27 képletű védett tripeptidet feloldunk 5ml DMF-ben és 0°-on hozzáadunk 0,96 mmól HN[(CH₂)₅](CH₂)₃Ch vegyületet, 0,64 mmól HOBt-t, 0,38 mmól vizoldható karbodiimidet és N-metil-morfolint. Szobahőmérsékleten 18 óra után a reakciókeveréket feldolgozzuk, a terméket szilikagélen flash kromatográfiával tisztítjuk (EtOAc/hexán=4/6), így nyerjük a 46 képletű amidot szintelen olaj formájában (32%).
- (ii) 0,1 mmól 46 képletű védett tripeptid-amidról a védőcsoportot eltávolítjuk és a terméket tisztítjuk a

III (vi) példában leírtak szerint. Így 17 mg 47 képletű vegyületet nyerünk (CH-985) fehér, szilárd anyag formájában. Az elvégzett HPLC analízis szerint (lineáris gradiens 40 → 90%, 0,1% TFA/MeCN, 0,1% TFA/H₂O-ba, 25 perc alatt, 1,5 ml/perc), egyetlen csúcs mutatható ki 10,7 percnél. 6 n sósavval 110°-on 22 órán át vágzott hidrolízis után az aminosav analízis szerint Phe=1,01, Pro=0,99.

A 7. táblázatban összefoglalt analógokat a fentiek szerint állítjuk elő. A kívánt tripeptid prekursorokat a 27 képletű vegyülethez hasonlóan állítjuk elő, vagy ismert peptid kapcsolási eljárást alkalmazunk (M. Bodansky & A. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1984). A szükséges aminok vagy kereskedelmi forgalomban hozzáférhetőek, vagy a Curtius átrendeződéssel előálíthatók. A 181 képletű vegyülethez az ⁿBU-DPro-OH vegyületet redukatív aminálással állítjuk elő.

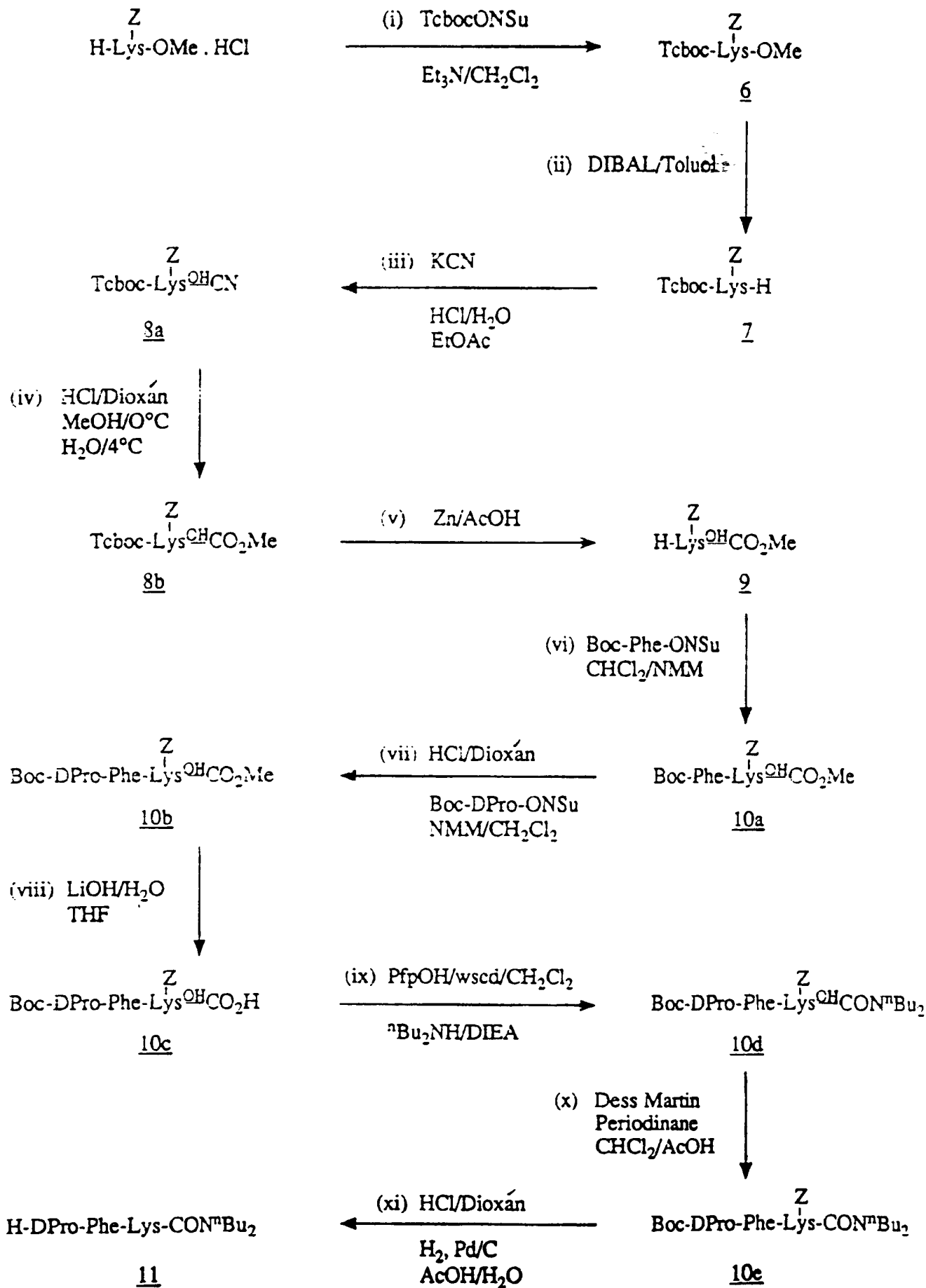
I reakcióvázlat

5 vegyület előállítása



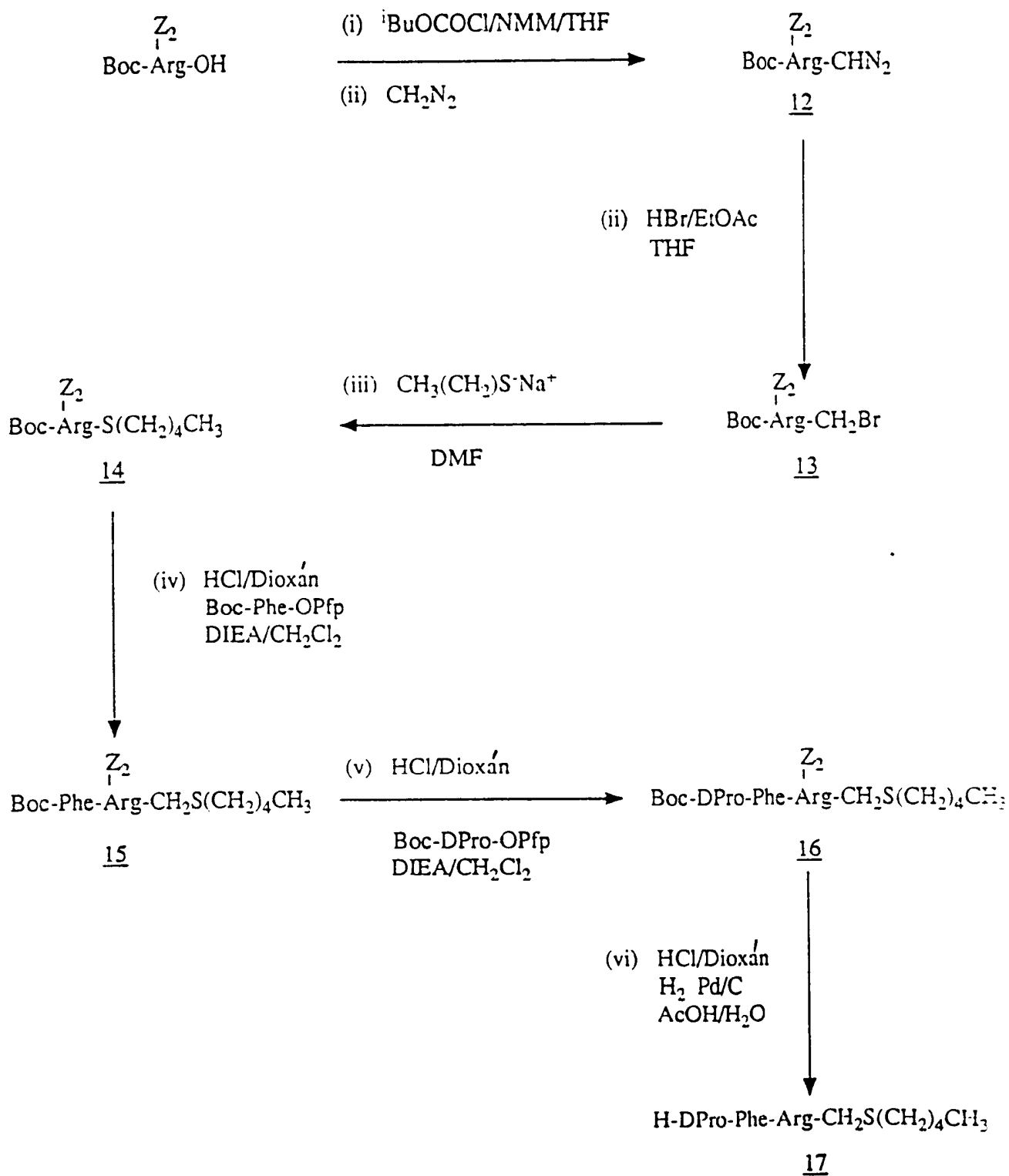
II reakcióvázlat

11 vegyület előállítása

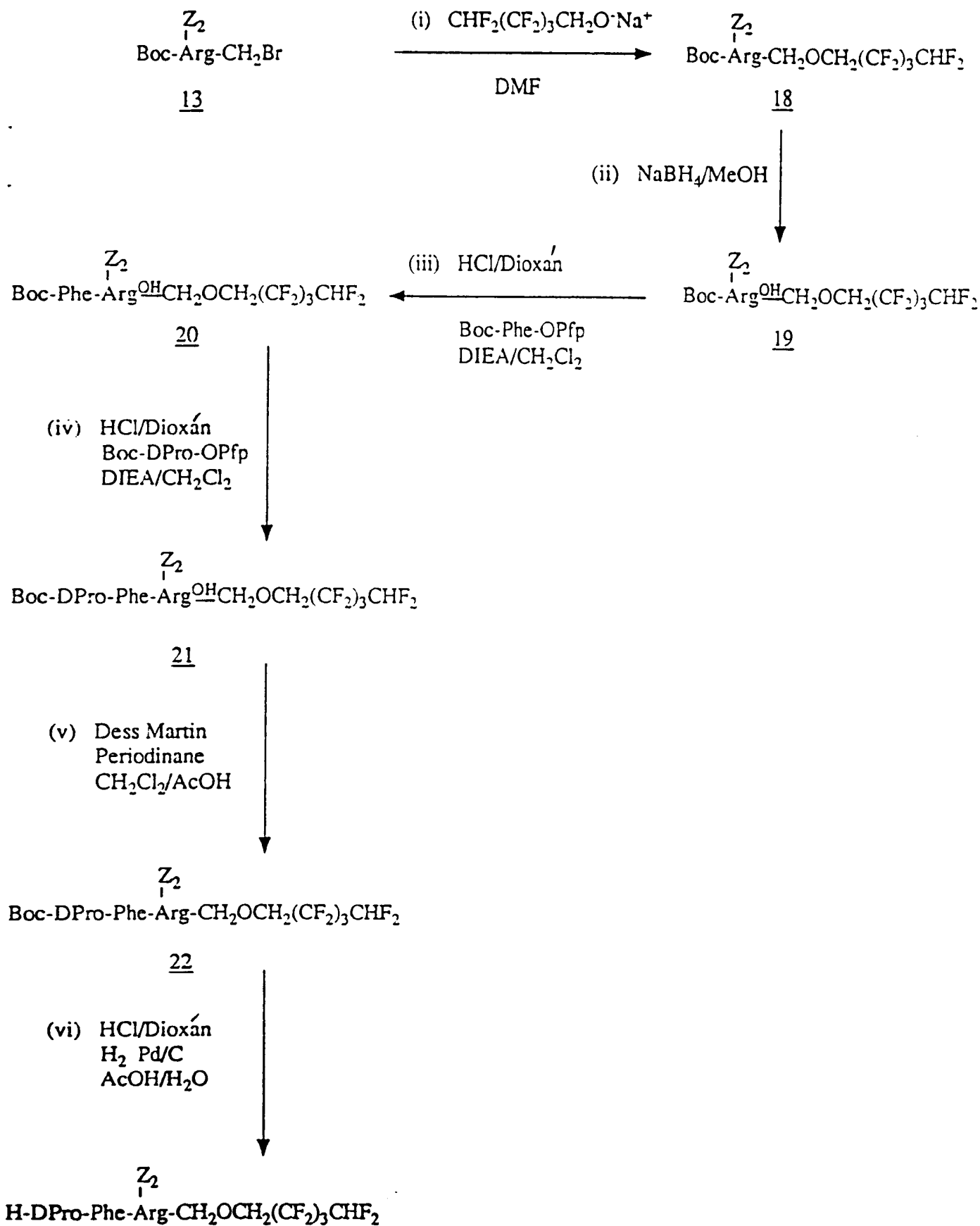


III reakcióvázlat

17 vegyület előállítása

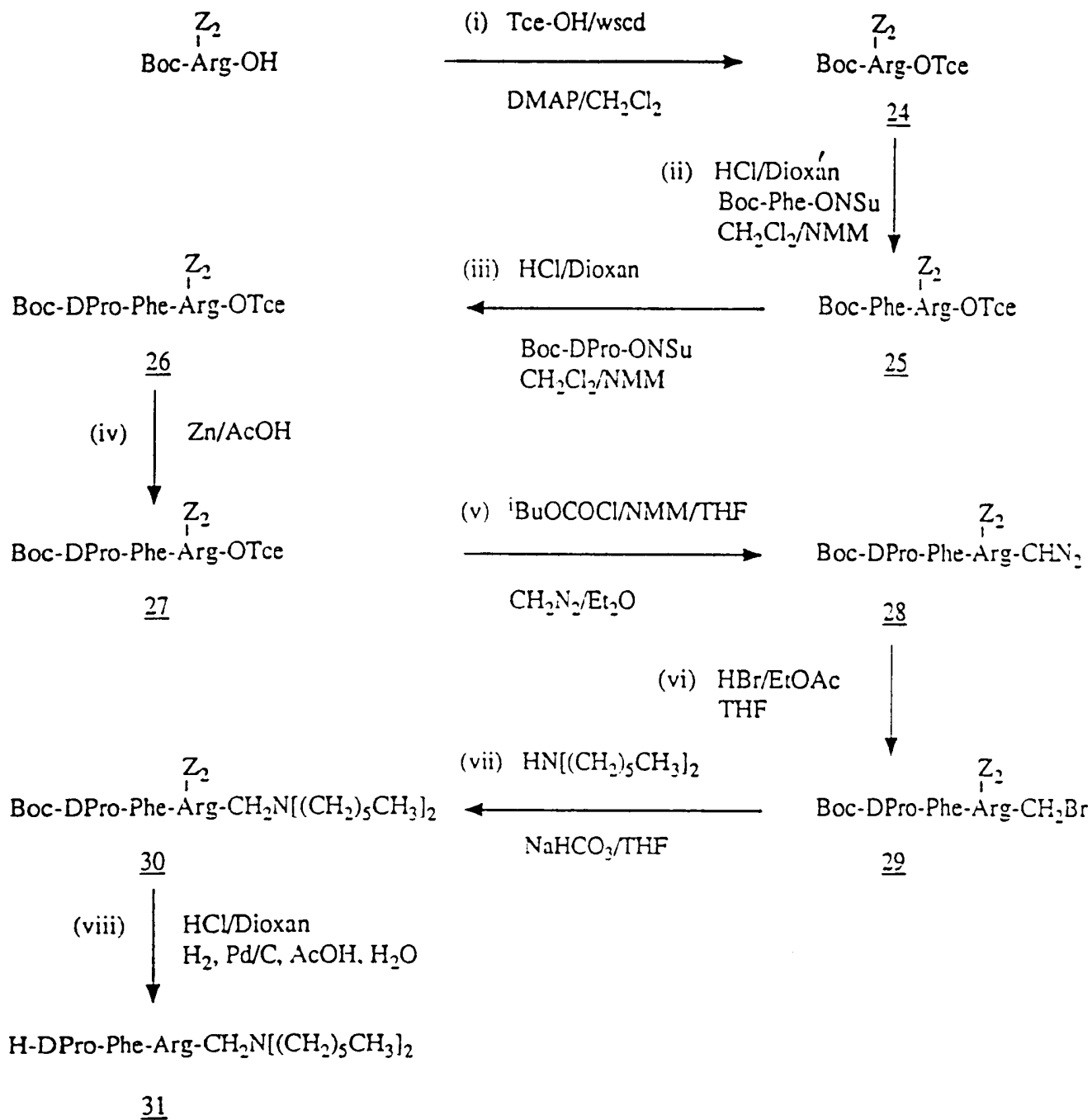


IV reakcióvázlat
23 vegyület előállítása



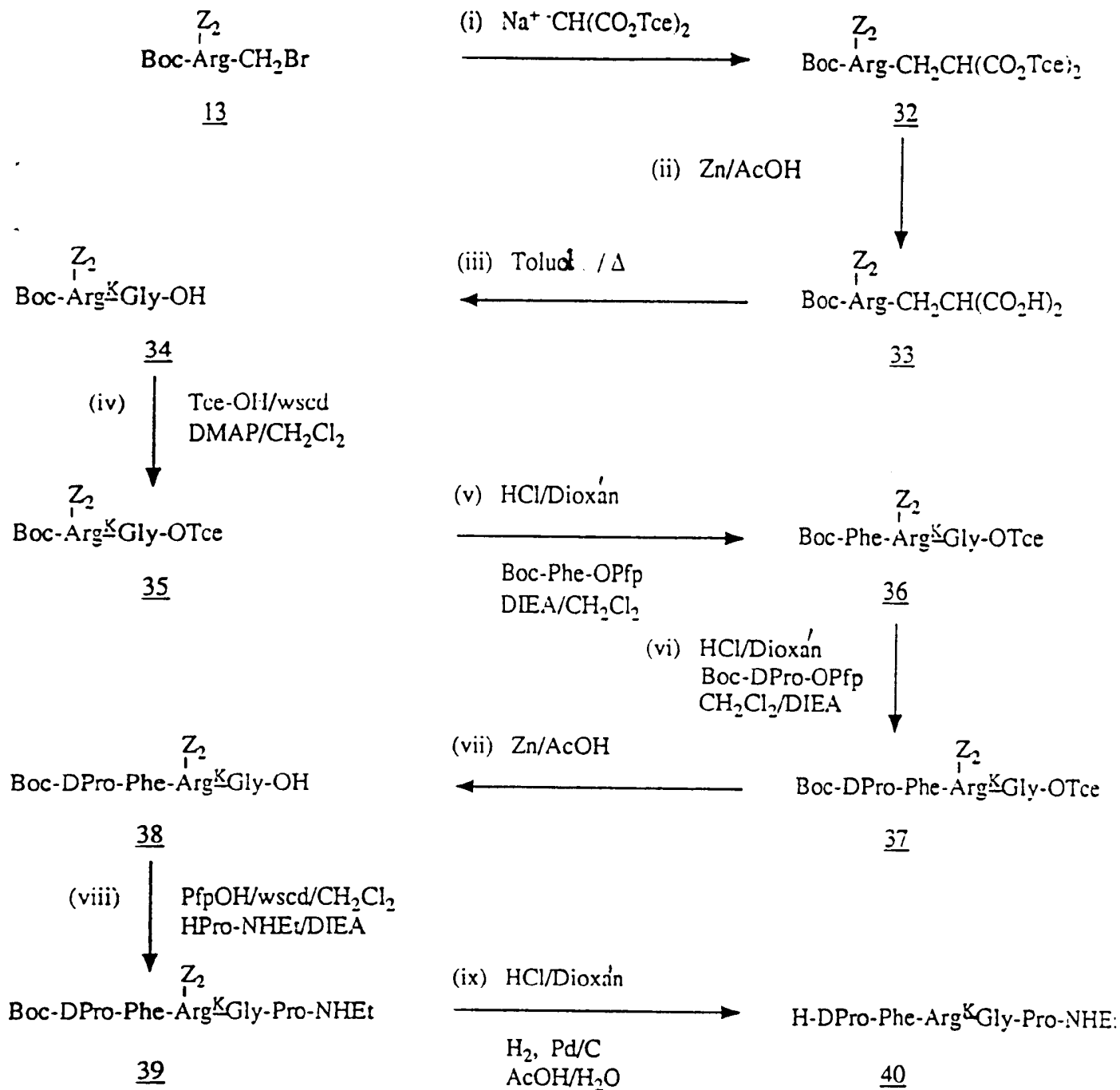
V reakcióvázlat

31 vegyület előállítása

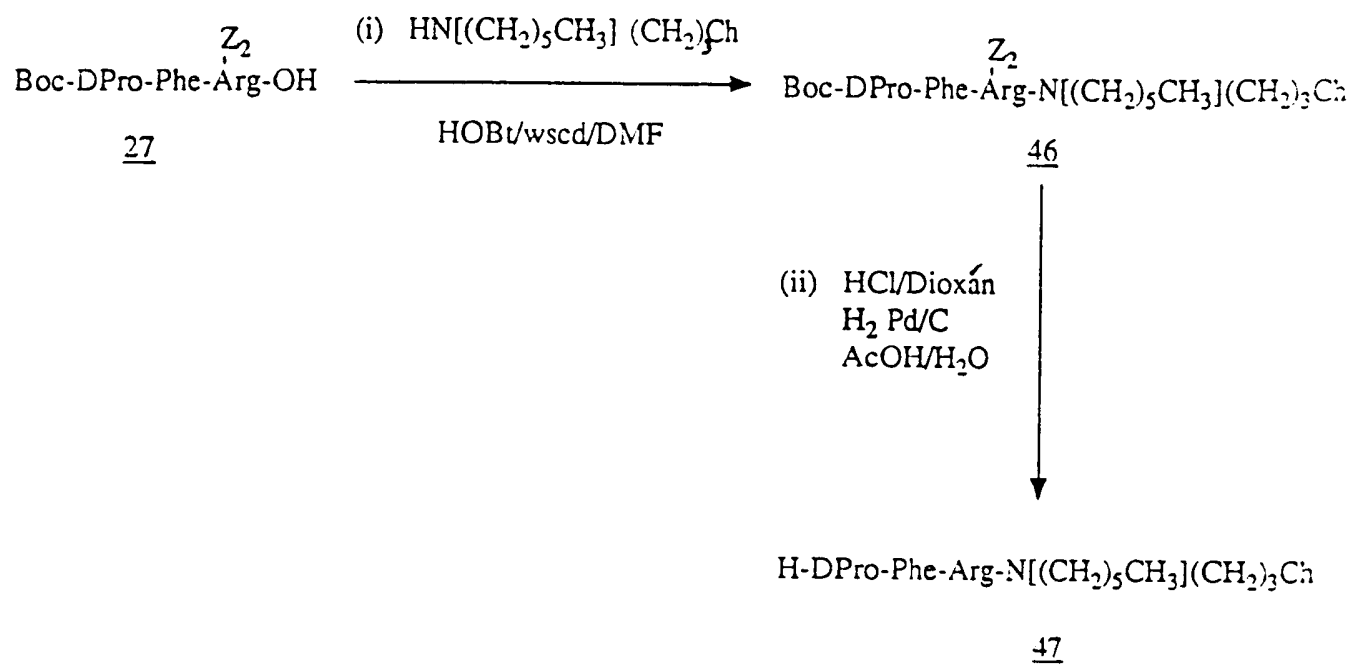


VI reakcióvázlat

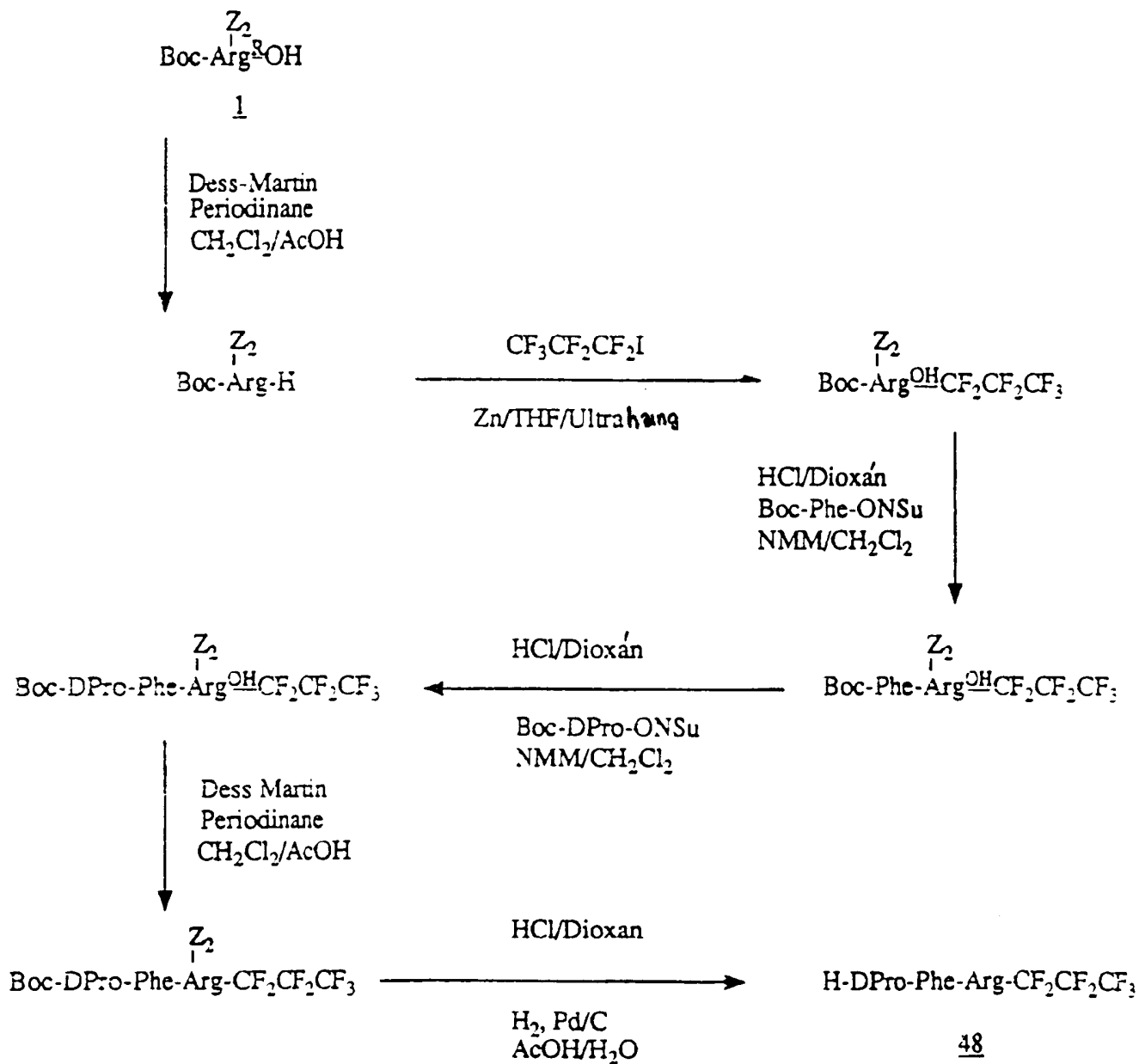
40 vegyület előállítása



VIII reakcióvázlat
47 vegyület előállítása

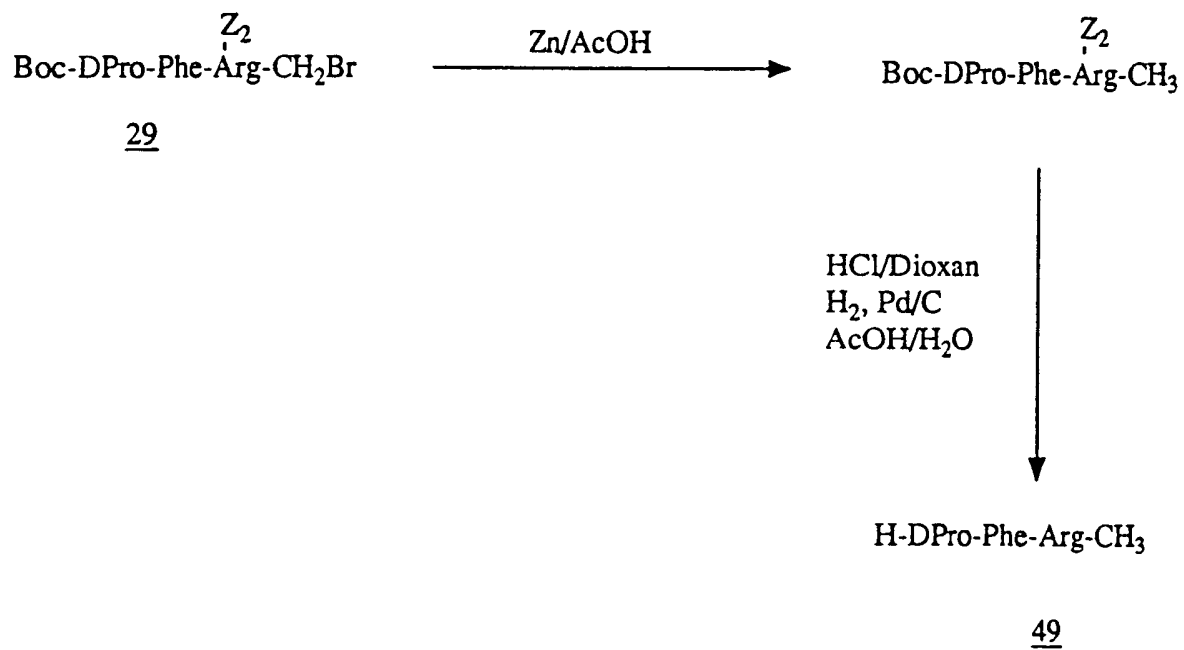


IX reakcióvázlat
48 vegyület előállítása

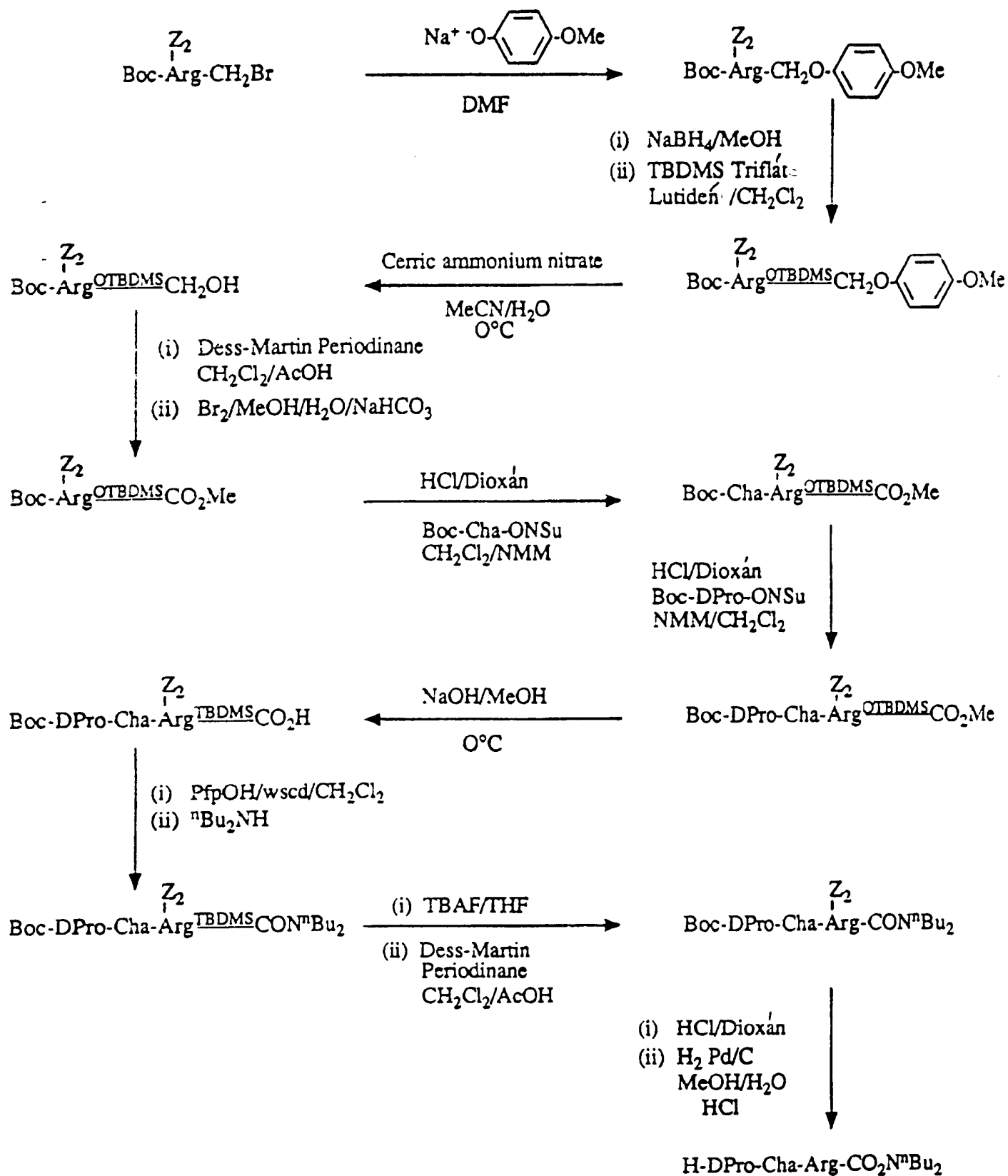


X reakcióvázlat

49 vegyület előállítása

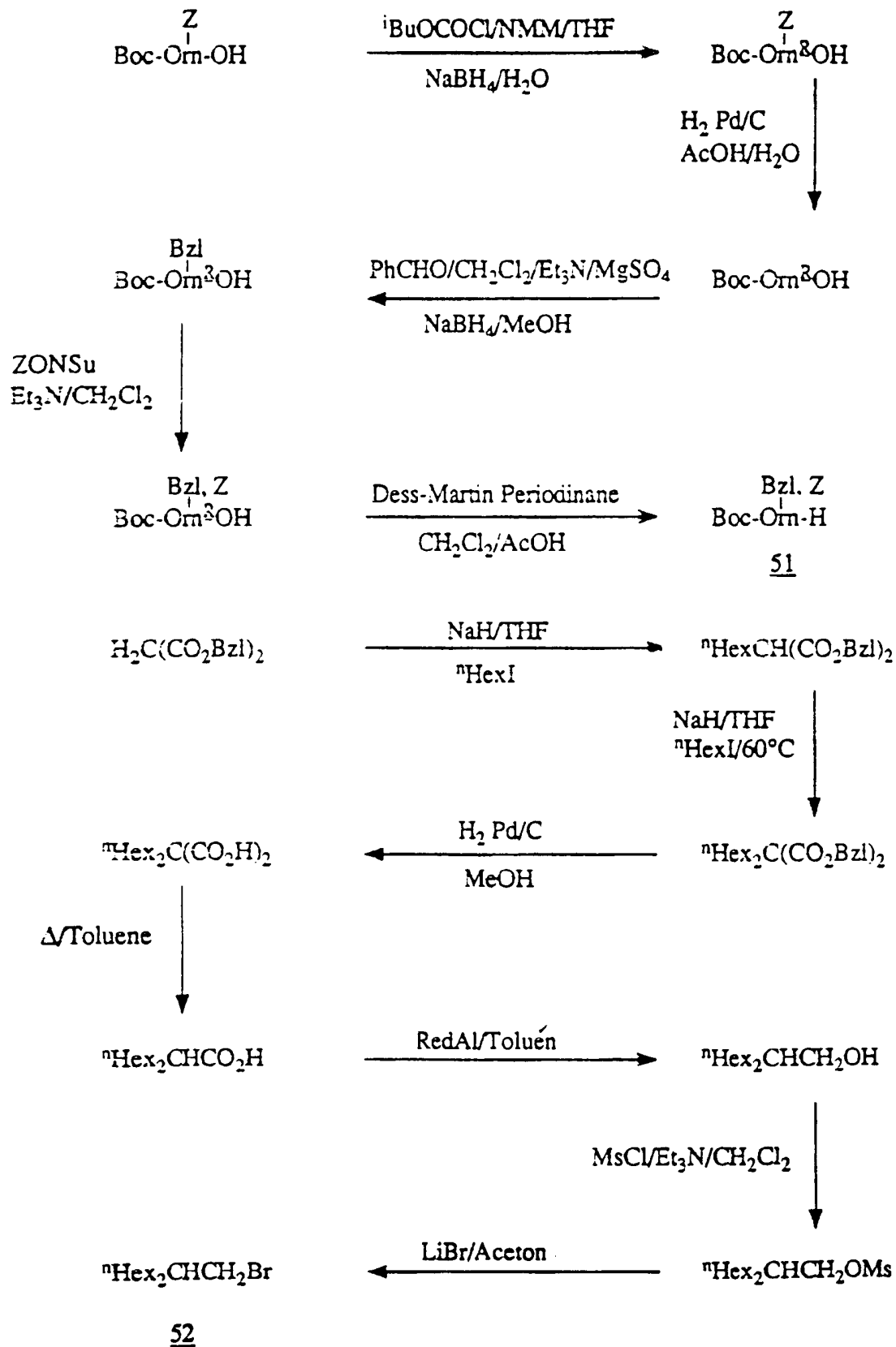


XI reakcióvázlat
50 vegyület előállítása



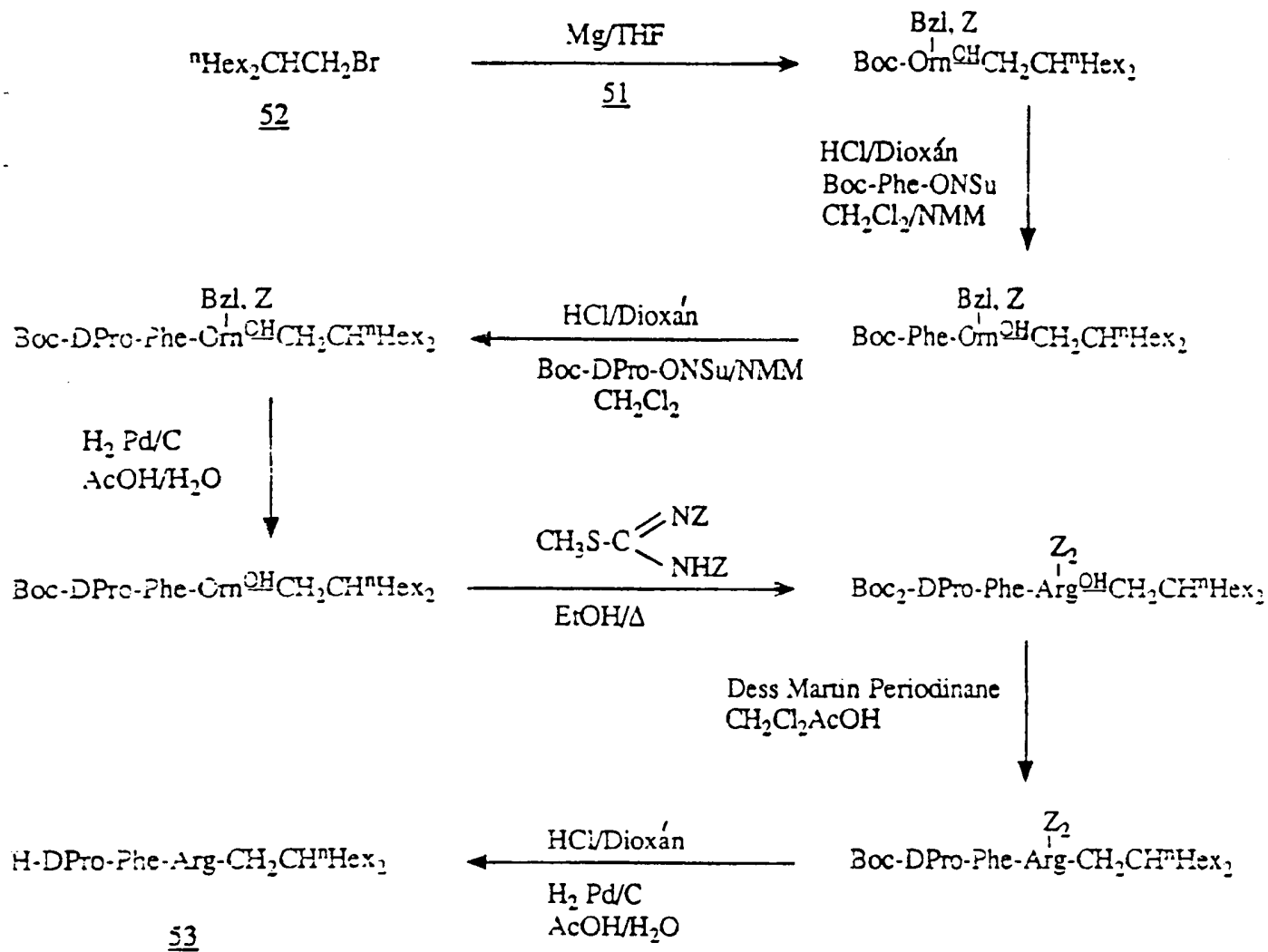
XII reakcióvázlat

53 vegyület előállítása

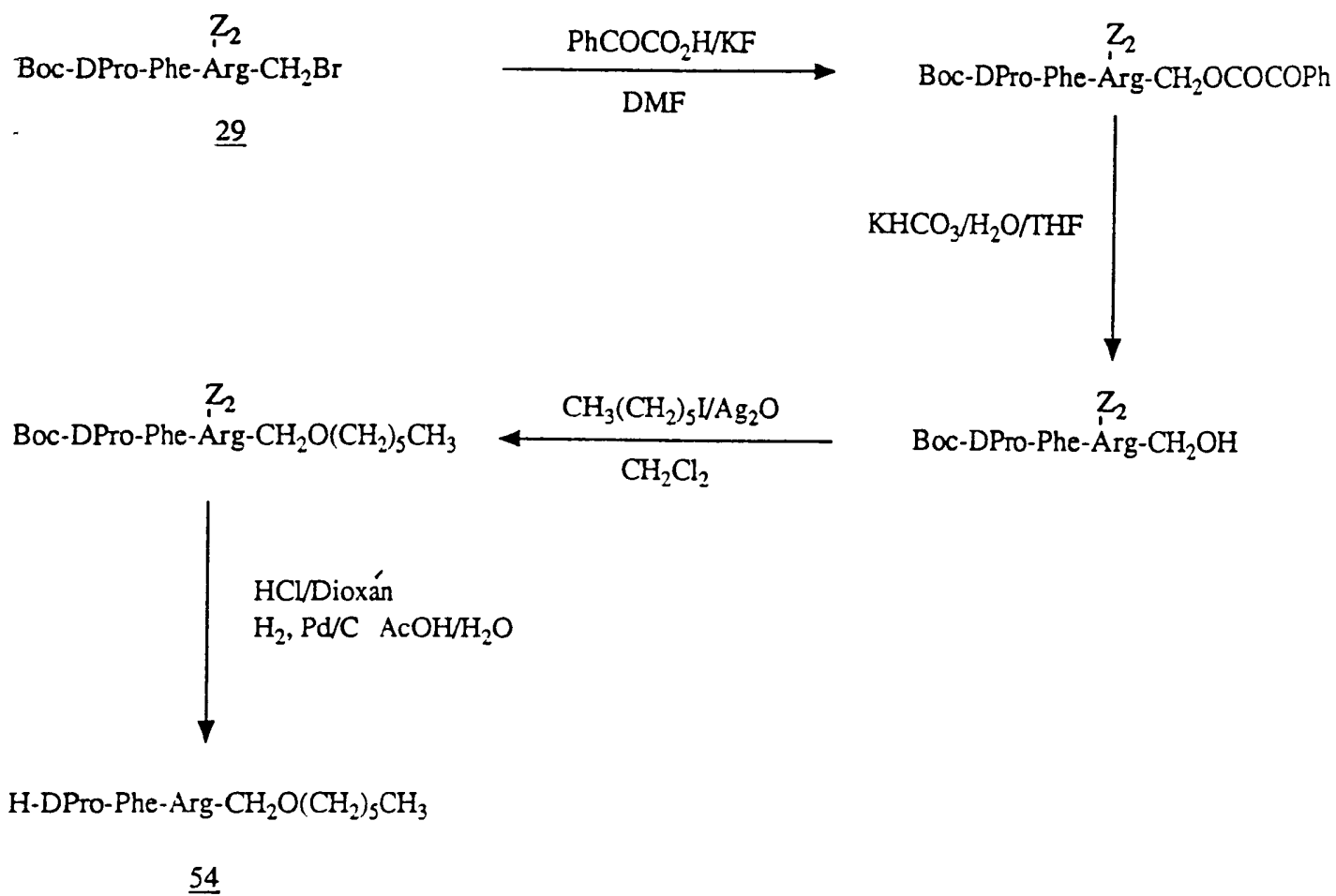


(cont.)

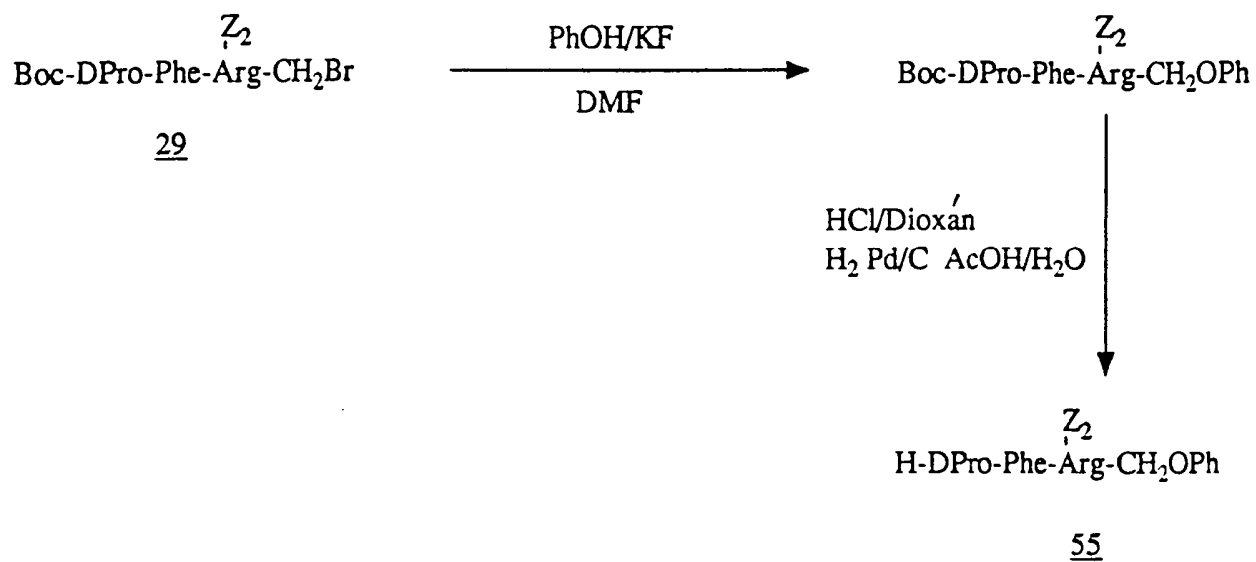
XII reakcióvázlat folyt.



XIII reakcióvázlat
54 vegyület előállítása



XIV reakcióvázlat
55 vegyület előállítása



Alkalmazott rövidítések

Abn	3-azabicyclo[3.2.2]-nonán
Ac	acetyl
AcOH	ecetsav
Ada	adamantyl-alanine
Aha	2-amino-hexanoic acid (Norleucine)
Boc	tert-butyl-carbonyl
Bu	butyl
Ch	cyclohexyl
Cha	cyclohexyl-alanine
Chg	cyclohexyl-glycine
Cpr	cyclopropyl
DIEA	diisopropyl-ethyl-amine
DMAP	4-dimethyl-amino-pyridine
DMF	dimethyl-formamide
EtOAc	ethyl-acetate
FAB	Fast Atom Bombardment (rapid atom bombardment)
4-Fph	4-fluorophenyl-alanine
Hch	Homocyclohexyl-alanine
HOBT	1-hydroxy-benzotriazole
hplc	high resolution liquid chromatography
Hyp	4-hydroxy-proline
^t Hyp	trans-4-hydroxy-proline
<u>K</u>	ketone isoster -COCH ₂ -
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
mpc	medium pressure prep. liquid chromatography

	gráfia
Nal	naftil-alanin
NMM	N-metil-morfolin
Npg	neopentil-glicin
Oc	oktil
<u>OH</u>	hidroxi izoszter -CHOH-
ONSu	hidroxi-szukcinimid
Petrol	petroleum-éter 60-80°
Pfp	pentafluor-fenil
Phe-4NO ₂	4-nitrofenil-alanin
Phg	fenil-glicin
Pic	pipekolinsav
Pip	piperidil
Py	piridin
<u>R</u>	redukált izoszter -CH ₂ -
Sar	Sarcosine (N-metil-glicin)
TBAF	tetrabutyl-ammonium-fluorid
TBDMS	terc-butyl-dimetil-szilil
Tcboc	(1-dimetil-1-triklór-metil)-etoxi-karbonil
Tce	2,2,2-triklór-etil
Tha	3,3,5-trimetil-hexahidroazepil
THF	tetrahidrofurán
Thi	tienil-alanin
Tic	1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav
tlc	vékonyréteg kromatográfia
wscd	vizoldható karbodiimid
Z	benzil-oxi-karbonil
Nor	norarginin

Biológiai vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületeket in vitro vizsgáltuk a következő aktivitások megállapítására ismert módszerek szerint:

- a) a humán szövet kallikrein, plazma kallikrein és hizósejt triptáz inhibícióját az S-2266, S-2302 és S-2266 kromogén szubsztrátumok hidrolizálásával (alkalmazott eljárás: Johansen H.T. és társai, Int. J. Tiss. Reac., 1986, 8, 185-192). Vizsgálatsorozatokat végeztünk különböző inhibitor koncentrációk és legalább két különböző szubsztrátum koncentráció alkalmazásával. A K_i inhibíciós konstanst grafikusan határoztuk meg a Dixon görbe alapján (M. Dixon, Biochem. J., 1953, 55, 170).
- b) A kinin felszabadulásának gátlása alacsony és nagy molekulatömegű kininogénekből szövet és plazma kalikrien hatására. Mérés sorozatokat végeztünk két különböző szubsztrátum koncentráció alkalmazásával. Az aktivitást a percenkénti felszabadult kinin mennyisége alapján számoltuk, amelyet radioimmun vizsgálattal határoztunk meg poliklon antitestek alkalmazásával. A K_i inhibíciós konstans értékét grafikusan határoztuk meg a Dixon görbe alapján.

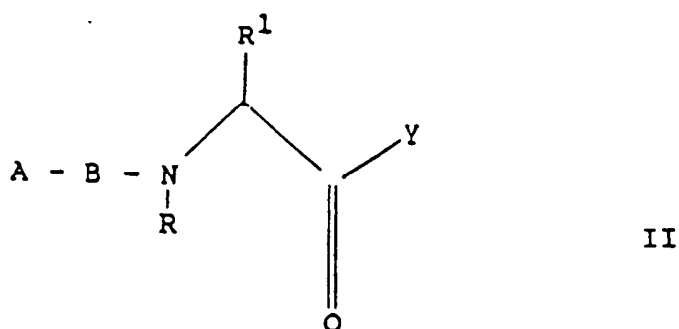
Az előzőekben megadott 1-9. táblázatokban összefoglalt vegyületek esetében a K_i érték minden esetben 10^{-5} - 10^{-9} M érték volt egy vagy az össze enzim esetében a kromogén vizsgálat során.

In vivo aktivitás vizsgálatokat végeztünk jól meghatározott farmakológiai asztma modell alkalmazásával szenzitizált tengerimalacokon. A különböző kémiai szerkezetet reprezentáló inhibitorok nagy hatásosságot mutattak mind az akut fázis blokkolásában, mind a késői fázis reakciókban, a hatásuk összemérhető volt vagy meghaladta a topikális szteroidok és β_2 -agonista vegyületek hatását, amelyeket jelenleg alkalmaznak az asztma kezelésére.

Ha a találmány szerinti vegyületeket gyógyszerként alkalmazzuk, azok bármilyen formában adagolhatók. A találmány szerinti enzim inhibitor vegyületeket ismert módon alakíthatjuk gyógyszerkészítményekké. Így például alkalmazhatók ismert módon intravénás injekciók, intramuszkuláris injekciók, csepegtető készítmények, orális adagolású készítmények, inhalációs készítmények formájában, valamint külső, bőrre vihető készítmények formájában. Bár az adagolásra kerülő dózissal kapcsolatban semmiféle kritikus korlátozás nincs, az alkalmas dózis 1-1000 mg/nap/személy.

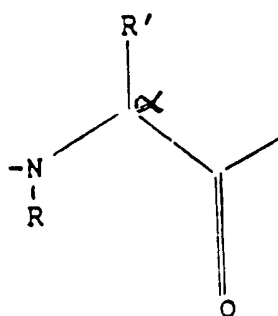
Szabadalmi igénypontok

1. (II) általános képletű kininogenáz inhibitorok, amely mérete nem haladja meg egy hexapeptid méretét



amely képletben

A és B jelentése azonos vagy különböző amino-acil-csoport (beleértve az amino-acil-analógokat is), amelyek egy dipeptidcsoportot alkotnak és A adott esetben még egy terminális csoportot is hordozhat (hidrogéntől eltérő) és lehet bármilyen amino- vagy imino-savcsoport (de előnyösen D-konfigurációjú) és B lehet egy lipofil aminosav-csoport, amely D- vagy L-konfigurációjú, de prolintól vagy prolin-analógtól eltérő, vagy lehet az említett dipeptidcsoporttal egy szerkezetileg analóg csoport, ahol a peptidkötés -CH₂-NH-csoporttal ("redukált"), -CH(OH)-CH₂-csoporttal ("hidroxi") -CO-CH₂-csoporttal ("keto"), -CH₂-CH₂-csoporttal ("szénhidrogén") vagy más peptidkötést szerkezetileg utánzó csoporttal van helyettesítve, és a III általános képletű csoportban



III

az R^1 oldallánc egy bázikus aminosav vagy aminosav analóg oldallánca (előnyösen L konfigurációjú) és R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy a C^α vagy az $-N(R)$ -csoport tartalmu peptidkötés helyettesítve van, amikor is az előzőek szerinti szerkezetileg hasonló utánzó csoportokat nyerjük,

Y jelentése kötést fokozó karbonil-aktiváló csoport, így például hidrogénatom (csak akkor ha A vagy B jelentése ciklohexil-alanin, előnyösen D konfigurációjú A esetben és L konfigurációjú B esetében) vagy 1-20 szénatomos alkilcsoport vagy 2-12 szénatomos fluor-alkil-csoport; szubsztituált oxi-metilén-csoport; tio-metilén-csoport; szulfoxi-metilén-csoport; szulfonil-metilén-csoport; amino-metilén-csoport; hidrazino-metilén-csoport; $-CH_2$ -Het-csoport, ahol Het jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport; szubsztituált aminocsoport, de ha a kapott vegyület egy szekunder alkil-amid-csoport, B nem lehet fenil-alanin-csoport; egy aminosav-csoport vagy annak észtere vagy amidja; egy karbonsav-szekunder-amid- vagy primer-amid-csoport, ha B terjedelmes lipofil, nem-aromás aminosavcsoport kell, hogy

legyen, például ciklohexil-alanin, adamantil-alanin, de Ala, Leu, Ile, Val, Nva, Met, Nle, Phe, Tyr, Trp, Nal (1) csoporttól eltérő; terciér-karboxamid-csoport; karboxi-alkil-csoport vagy ezek észterezere vagy amidja.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében A jelentése iminosavak, például D-prolin vagy egy prolin analóg, így például pipekolinsav, azetidin-karbonsav; lipofil aminosavak, például DPhe, DCha, DChg; erősen bázikus aminosavak, például D-Arg vagy ezek homologja vagy analógja, például amidino- vagy guanidino-fenil-alanin, vagy ezek N-alkil- vagy C α -alkil-(beleértve a benzilt is)-származékai.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek képletében B jelentése L-Phe, L-Cha, L- α Nal, L-Tal, L-(4F)Phe, L-(NMe)Phe vagy más szubsztituált fenil alaninok, vagy ezek N-alkil- vagy C α -alkil-(beleértve a benzilt is)-származékai.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹ jelentése 3-guanidino-propil- vagy más guanidino-alkil-csoport (vagy egy amidino-alkil- vagy amino-alkil-csoport), beleértve a para- vagy meta-szubsztituált guanidino- vagy amidino-benzil-csoportokat vagy ezek védett formáit, amelyekben a bázikus nitrogének adott esetben alkilezve vannak (Me, Et vagy más).

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyek képletében Y jelentései a következők:

- Y jelentése H vagy alkilcsoport, beleértve a fluor-alkil-csoportot
- Y jelentése CH₂O általános képletű csoport,

ahol

Q jelentése $-OR^2$ vagy $-SR^2$ vagy $-SOR^2$ vagy $-SO_2R^2$ csoport vagy

$-NHR^2$ vagy $N \begin{array}{l} \diagup R^4 \\ \diagdown R^5 \end{array}$ vagy $-D \bigg)$ csoport,

ahol $-D \bigg)$ jelentése egy olyan gyűrű, amelyben D a gyűrű tagját képezi, és

R^2 , R^4 és R^5 jelentése az alábbiakban megadott,

- Y jelentése $-CH_2CHR^6CON \begin{array}{l} \diagup R^4 \\ \diagdown R^5 \end{array}$

vagy

$-CH_2CHR^6CO-D \bigg)$

általános képletű csoport, ahol R^4 , R^5 és R^6 jelentése a következőkben megadott,

- Y jelentése amino-cail-csoport vagy egy olyan csoport, amely szubsztituált amidot vagy hidrazidot alkot,

- Y jelentése egy α -keto-amidot képző csoport, például COR^9 vagy $-CO-D$ általános képletű csoport, vagy

$-CON \begin{array}{l} \diagup R^4 \\ \diagdown R^5 \end{array}$

általános képletű csoport,

képletekben

R^2 jelentése alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport, beleértve az aril- vagy aril-alkil-

-csoportokat is és CH_2R^3 általános képletű csoport,
 ahol R^3 jelentése fluor-alkil-csoport,
 R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, de
 mindkettő nem lehet hidrogén, vagy 1-20 szénatomos
 alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva
 lehet, vagy acil- vagy alkil-szulfonil-csoport,
 $-\text{D})$ jelentése heterociklusos gyűrű, ahol D
 jelentése nitrogén- vagy szénatom a fenti (IV)
 csoportban vagy N a fenti (VI) és (X) csoportban, és
 amely gyűrű adott esetben telítetlen és adott
 esetben még további heteroatomokat és szubsztitu-
 enseket is tartalmazhat,
 R^6 jelentése hidrogénatom, alkil-, hidroxil-
 alkil-, amino-alkil- vagy alkil-amino-karbonil-
 csoport,
 R^9 jelentése $-\text{NH}_2$ csoport, amely alkilezve is
 lehet, vagy amino-acil-csoport.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek,
 amelyek képletében Y jelentése a következő lehet:

I csoport

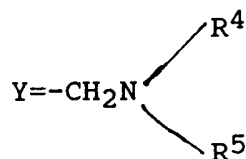
Y jelentése H; 1-20 szénatomos egyenes vagy elgázó
 láncu alkilcsoport; aril-alkilcsoport; vagy 1-20
 szénatomos cikloalkilcsoport; 2-12 szénatomos
 perfluor-alkil- vagy részlegesen fluorozott 2-12
 szénatomos alkilcsoport; így például Y jelentése
 lehet Me; $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
 -ciklohexil; $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$.

II csoport

Y jelentése CH_2QR^2 csoport, ahol Q jelentése O, S, SO, SO_2 , NH csoport és R^2 jelentése 1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport vagy acilcsoport; vagy 1-20 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy aril- vagy aril-alkil-csoport; vagy $\text{CH}_2\text{-R}^3$ csoport, ahol R^3 jelentése perfluor-alkil- vagy részlegesen fluorozott egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, ahol az alkilcsoport 1-12 szénatomos.

III csoport

Y jelentése



csoport, amely képletben R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző és lehet alkil-, elágazó alkil-, cikloalkil-, acil-, alkil-szulfonil-, karboxi-alkil-, (a karboxilcsoport még derivatizálva is lehet és így lehet észter vagy amid, amelyet egy aminosavval vagy egy dipeptiddel képzünk), karbamoil-, szulfamoil-, N-dialkil-amino-, aril-alkil-, halogén-alkil-, így például fluor-alkil-, ciano-alkil-, alkoxi-alkil-, hidroxil-alkil-, merkaptó-alkil-, amino-alkil- és ezek származékai, észter, amid vagy tioészter származékai, vagy R^4 és R^5 közül az egyik jelentése hidrogénatom.

IV csoport

Y jelentése $Y = -CH_2-D$
 ahol D jelentése nitrogén vagy szénatom és D jelentése telített vagy telítetlen heterociklusos vagy biciklusos gyűrű, amelyek 5-8 taguak és amelyek még további heteroatomokat (N, S, O) és szénatomokat vagy nitrogénatomokat tartalmazhatnak és amelyek adott esetben valamely következő csoporttal szubsztituálva lehetnek: alkil-, elágazó alkil-, cikloalkil-, karboxi-alkil-, karboxi- (szénatomhoz kapcsolva), amino-, alkoxi-, alkoxi-metil- vagy karbonilcsoport vagy más csoportok, amelyek alkalmasak az enzimmel való kölcsönhatásra.

V csoport

Y jelentése $-CH_2CH(R^6)CONR^4R^5$, amely képletben R^4 és R^5 jelentése a fentiekben a (III) csoportnál megadottal azonos, és R^6 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncu alkil- elágazó láncu alkil-, cikloalkil-, hidroxil-alkil-, amino-alkil-, alkil-amino-karbonil-csoport.

VI csoport

Y jelentése $-CH_2CH(R^6)COD$, ahol R^6 jelentése azonos a fenti (V) csoportnál megadottal és $-D$ csoport, amely azonos a (IV) csoportnál megadottal, kivéve, hogy $D=N$.

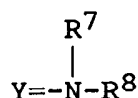
VII csoport

Y jelentése egy aminosav-csoport vagy bármilyen amid-csoport (szekunder vagy terciér) vagy ezen csoportok észtere, L vagy D konfigurációban. Az

előnyös csoportok lipofil aminosav-csoportok,
például norleucin, ciklohexil-alanin,
homociklohexil-alanin, ciklohexil-glicin vagy terc-
butil-glicin.

VIII csoport

Y jelentése



általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése H (ha B jelentése nem fenil-alanin csak R^8 jelentése nem karboxi-alkil- vagy derivatizált karboxi-alkil-csoport) vagy alkil-, 1-12 szénatomos elágazó láncu alkil-, 1-20 szénatomos cikloalkil-, karboxi-alkil- vagy bisz(karboxil)-alkil-csoport, amely utóbbi csoportokban a karboxilcsoport még funkcionálizálva is lehet, így lehet például amid, amelyet például egy aminosavval, előnyösen argininnel képzünk, vagy egy szubsztituált amin, N'-dialkil-amino-csoport, N'-alkil-amino-csoport,

R^8 jelentése azonos az R^7 csoportnál megadottakkal, kivéve a hidrogénatomot.

IX csoport

Y jelentése $-\text{CO}-\text{R}^9$ általános képletű csoport, de csak ha B jelentése terjedelmes, nem-aromás lipofil aminosav vagy annak N^α -1-4 szénatomos alkil-származéka, így például ciklohexil-alanin, de kizárva a következőket: Ala, Leu, Ile, Val, Nva,

Met, Nle, Phe, Tyr, Trp, Nal(1) és ezek N-metil-sztrámazékia, és R^9 jelentése NH_2 , N'-alkil-amino-csoport, (az alkilcsoport lehet elágazó láncu és/vagy cikloalkilcsoport) vagy aminosav-csoport.

X csoport

Y jelentése $-CO-D$, ahol D) jelentése azonos a fenti (IV) csoportnál megadottakkal (de $D=N$).

XI csoport

Y jelentése $CO-NR^4R^5$ általános képletű csoport, ahol R^4 és R^5 jelentése azonos a fentiekben a (III) csoportnál megadottakkal, de nem hidrogénatom.

7. Az 1-9. táblázatban konkrétan megadott vegyületek.

8. Eljárás gyulladásos, vagy más egyéb, a leírásban 1-6) pontokban megadott egyéb indikációk kezelésére, beleértve a profilaktikus kezelést is, különösen az allergiás, gyulladásos állapotok kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az említett betegségekben szenvedő betegeknek vagy azoknak, akik ezen veszélyeknek vannak kitéve, egy kininogénáz inhibitor peptid vagy peptid-analóg hatásos mennyiségét adagoljuk, amely peptid vagy peptid-analóg optimálisan egy hexapeptid méretének felel meg, vagy annál kisebb.

9. Eljárás asztma allergiás, gyulladásos fázisának kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy a betegnek vagy a veszélyeztetett betegnek kininogénáz inhibitor, így például hiszámsejt triptáz inhibitor hatásos mennyiségét adagoljuk topikálisan vagy szisztémásan.

10. Eljárás a 8. igénypontban említett állapotok, különösen allergiás, gyulladásos állapotok, még különösebben

asztma topikális vagy szisztémás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy kininogenáz inhibitor hatásos mennyiségét gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal keverjük el.

11. Eljárás orvosi kezelésre vagy gyógyszerkészítmények előállítására, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként valamely 1-7. igénypont szerinti vegyületet alkalmazunk.

A meghatalmazott:

75 oldal 7.0 ábrával

Ábrák

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
11.