



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P950276 A2

HR P950276 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:

C07K 5/06 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P950276A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

05.05.1995.

(43) Datum objave prijave patenta:

30.04.1997.

(31) Broj prve prijave: P 44 16 255.3 (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.05.1994.
P 44 45 939.4 22.12.1994.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE
DE

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelj:

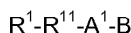
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim am Rhein, DE
Gerd Schorrenberg, Ernst-Ludwig-Str. 66, 55435 Gau-Algesheim, DE
Franz Esser, Posener Strasse 30, 55218 Ingelheim am Rhein, DE
Horst Dollinger, Kiefernstrasse 30c, 55218 Ingelheim am Rhein, DE
Birgit Jung, Schlossbergstrasse 37, 55411 Bingen/Rhein, DE
Georg Speck, In der Bitz 10, 55218 Ingelheim am Rhein, DE
Erich Buerger, Leipzigstr. 7a, 55411 Bingen/Rhein, DE
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma:

**NOVI DERIVATI AMINO KISELINA, POSTUPCI ZA NJIHOVU PROIZVODNJU I
FARMACEUTSKI SASTAVI (II) KOJI SADRŽE TE SPOJEVE**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na nove derivate aminokiselina opće formule I



i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje skupina B je $-A^2-NR^2R^3$ ili R^5 , gdje

$R^1, A^1, A^2, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X, Y, Z, t$ i u imaju značenja navedena u opisu, te njihovu proizvodnju i upotrebu.
Novi spojevi su dragocjeni antagonisti neurokinina (tahikinina).

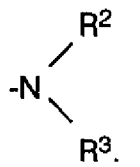
HR P950276 A2

Izum se odnosi na nove derivate aminokiselina opće formule I



gdje B predstavlja skupinu $-\text{A}^2\text{-NR}^2\text{R}^3$ ili R^5 , i njihove farmaceutske prihvatljive soli, postupke za njihovo pripremanje i farmaceutske sastave koji sadrže te spojeve. Spojevi su dragocjeni (tahikinin)-antagonisti neurokinina.

U europskim patentnim prijavama EP 394 989 i EP 443 132 i u WO 94/05 693 opisuju se peptidi s antagonističkim djelovanjem prema neurokininu. Spojevi prema izumu razlikuju se od tih peptida uglavnom po članovima R^1 , A^2 , R^5 i



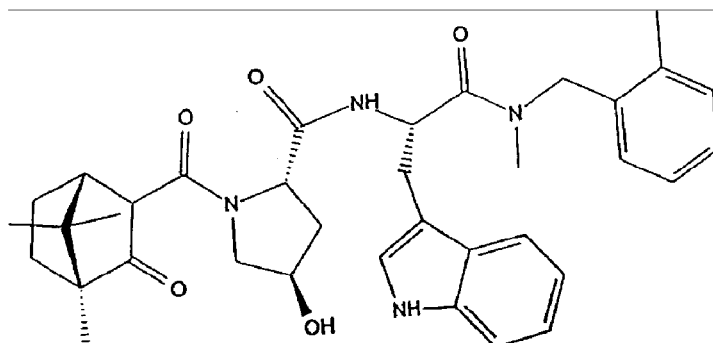
Kratice upotrijebljene u ovom opisu i patentnim zahtjevima za aminokiseline u skladu su s uobičajenim troslovnim kodom kao što je opisan npr. u Europ. J. Biochem., 138, 9 (1984). Preostale kratice imaju slijedeće značenje:

Boe = t-butoksikarbonil,
 Bzl = benzil,
 CDI = karbonildiimidazol,
 Cha = 3-cikloheksilalanin,
 DCCI = dicikloheksilkarbodiimid,
 DCH = dicikloheksilurea,
 HOBt = 1-hidroksibenzotriazol,
 Hpa = homofenilalanin,
 Hyp = (2S,4R)-hidroksiprolin,
 Pal = 3-(1-pirolil)alanin,
 THF = tetrahidrofuran,
 TFA = trifluoroctena kiselina,
 Z = benziloksikarbonil,
 Me = metil,
 Ac = acetil,
 Et = etil,
 DMF = dimetilformamid,
 DPPA = difenilfosforilazid,
 PPA = polifosforna kiselina,
 RT = sobna temperatura,
 Mtr = 4-metoksi-2,3,6-trimetilbenzolsulfonil,
 Trp(for) = triptofan zaštićen formilom,
 Met(0) = metionin, gdje je S oksidiran u sulfoksid,
 Bum = N(7π)-terc. butoksimetil.

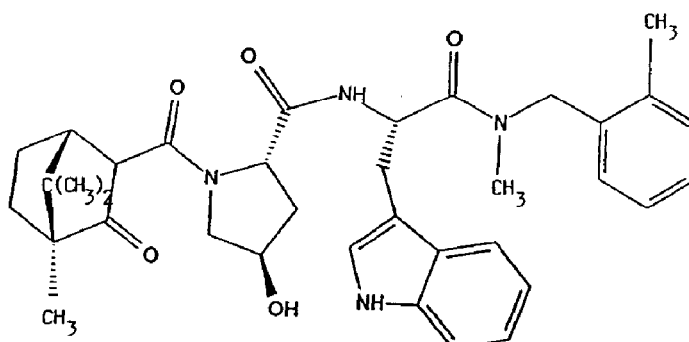
Pojam aminokiseline obuhvaća (ako u slijedećem tekstu nije izričito navedeno nešto drugo) prirodne i neprirodne aminokiseline, kako D- tako i L-oblike, osobito α-aminokiseline, te njihove izomere.

Kad se neka amino kiselina navodi bez prefiksa (npr. Orn), taj navod predstavlja L-oblik aminokiseline. D-oblik navodi se izričito.

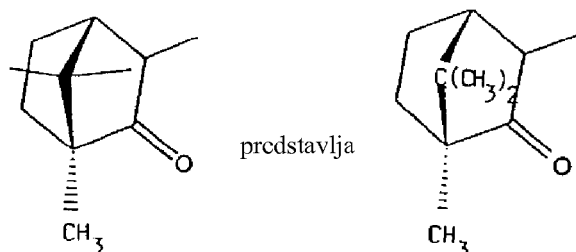
Za prikaz formula upotrebljava se pojednostavljen prikaz. Pri tome u prikazu spojeva svi CH_3 -supstituenti uvijek su predstavljeni jednom spojnom crticom, tako na primjer



predstavlja



U prikazima skupina (npr. R^1 ili A^2) CH_3 -skupine u skupini nisu napisane. Samo kod skupina, koje se odводе od kamfor karbonske kiseline i njenih derivata, CH_3 -skupine povezane na ugljikove atome mosta prikazane su spojnim crtama, tako npr. skupina (R^1)



predstavlja

Izum se odnosi na nove derivate amino kiselina opće formule I



i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje

R^1 predstavlja zasićen ili djelomično zasićen šesteročlani prsten, koji se sastoji od 6 C-atoma ili 5 C-atoma i po jednog O- ili N-atoma, koji u položaju 2 ili položaju 3 nosi funkcionalnu skupinu s kisikom za R^{11} , a koja je =O, -OH ili -O-(C_1 - C_4 -alkil),

pri čemu prsten dodatno može imati mostove - CH_2 -, - $C(CH_3)_2$ -, - $C(C_2H_5)_2$ - ili - CH_2-CH_2 -,

ili, dodatno, preko tog mosta može imati spoj između dva nesusjedna C-atoma,

i tako nepremošten ili premošten prsten može dodatno biti supstituiran s 1 do 5 (C_1 - C_3)-alkilne skupine;

R^{11} predstavlja -C(O)-, - CH_2 -C(O)-, - SO_2 - ili - CH_2-SO_2 -;

A^1 predstavlja D- ili L-alanin (Ala), D- ili L-valin (Val), D- ili L-leucin (Leu), D- ili L-izoleucin (Ile), D- ili L-serin (Ser), D- ili L-treonin (Thr), D- ili L-allo-treonin, D- ili L-cistein (Cys), D- ili L-metionin (Met), D- ili L-fenilalanin (Phe), D- ili L-triptofan (Trp), N-formil zaštićeni Trp, D- ili L-tirozin (Tyr), D- ili L-prolin (Pro), D- ili L-didehidroprolin (Δ Pro) kao

primjerice 3,4-didehidroprolin (Δ (3,4)-Pro), D- ili L-hidroksiprolin (Pro(OH)) kao primjerice 3-hidroksiprolin (Pro(3OH)) i 4-hidroksiprolin (Pro(4OH)), D- ili L-azetidin-2-karbonsku kiselinu (Azt), D- ili L-tioprolin (Tpr), D- ili L-aminoprolin (Pro(NH₂)) kao primjerice 3-aminoprolin (Pro(3NH₂)) i 4-aminoprolin (Pro(4NH₂)), D- ili L-pirolglutaminsku kiselinu (pGlu), D- ili L-2-amino-izomaslačnu kiselinu (Aib), D- ili L-2,3-diaminopropionsku kiselinu, D- ili L-2,4-diamino-maslačnu kiselinu, D- ili L-glutaminsku kiselinu (Glu), D- ili L-asparaginsku kiselinu (Asp), D- ili L-glutamin (Gln), D- ili L-asparagin (Asn), D- ili L-lizin (Lys), D- ili L-arginin (Arg), D- ili L-histidin (His), D- ili L-ornitin (Orn), D- ili L-hidroksipiperidin karbonsku kiselinu kao primjerice 5-hidroksipiperidin-2-karbonsku kiselinu, D- ili L-merkaptoprolin (Pro(SH)) kao primjerice 3-merkaptoprolin (Pro(3SH)) i 4-merkaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) ili Met(O₂), i njihove geometrijske izomere, pri čemu postojeće hidroksi ili amino skupine mogu biti zaštićene s uobičajenim zaštitnim skupinama (npr. acilnom, karbamoilnom ili aralkilnom, osobito benzilnom);

B predstavlja -A²-NR²R³- ili -R⁵;

A² je lipofilna α -aminokiselina, koja sadrži jednu fenilnu, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituiranu fenilnu, heteroarilnu, cikloheksilnu ili ciklopentilnu skupinu, naftilnu skupinu ili mono- ili di-D_{1,3}-alkilamino skupinu, i ta prstenasta skupina, odnosno amino skupina odvojena je s jednočlanim do osmeročlanim lancem od glavnog dijela aminokiselina, (pri čemu supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, jesu halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, cijano ili 1-pirolidinil i pri čemu u jednočlanom do osmeročlanom lancu članovi lanca mogu biti -CHR⁴, -C(O)-, -O-, -S- i/ili -NR⁴-, koji su raspoređeni tako da se dobije jedna od slijedeće tri vrste lanaca:

- (CHR⁴)₁₋₈-,
 -(CHR⁴)_{0-p}-G¹(CHR⁴)_{0-q}-,
 -(CHR⁴)_{0-p}-G²-(CHR⁴)_{0-q}-,
 gdje G¹ je -C(O)O- ili -C(O)-NR⁴,
 G² je -O-, -S-, -NR⁴-C(O)-O-, NR⁴-C(O)-, NR⁴-C(O)-NR⁴- ili -O-C(O)-NR⁴
 a p i q su cijeli brojevi od 1 do 6, koji se odabiru tako da je ukupan broj članova lanca 1 do 8, i

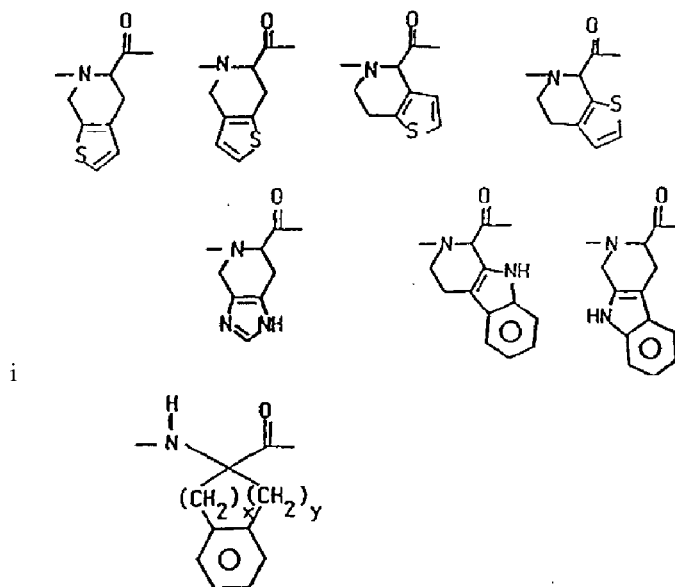
R⁴ predstavlja vodik, alkil, aril ili aralkil, pri čemu aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, su halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil ili cijano; a alkilna skupina ima 1 do 3 ugljikova atoma;

(pri čemu, kad lanac ima više od jedne -CHR⁴ skupine, samo u jednoj od tih -CHR⁴ skupina R⁴ može biti alkil, aril ili aralkil)

ili

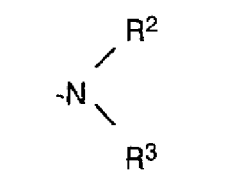
A² je Leu, Ile, Nle, Val, Met

ili jedna od skupina

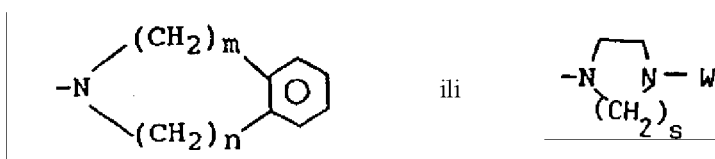


(gdje su x i y, međusobno neovisno, 1 ili 2);

R^2 i R^3 , međusobno neovisno, predstavljaju alkil, arilalkil, heteroaril ili hidroksi (gdje aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, jesu halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, alkiltio, hidroksi, nitro, trifluormetoksi, dialkilamino ili cijano, ili su 2 susjedna položaja fenilne skupine povezana pomoću $-O-(CH_2)_1$ ili $-O-$; heteroaril predstavlja indolil, piridil, pirolil, imidazolil ili tienil; i alkilna, odnosno alkoksilna skupina ima 1 do 3 ugljikova atoma) ili skupina

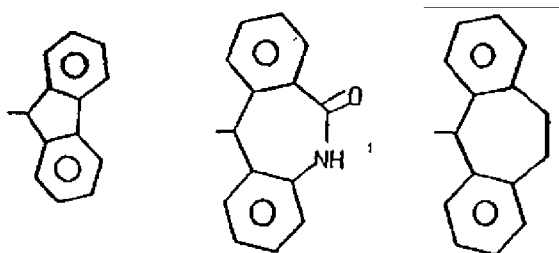


predstavlja prsten opće formule

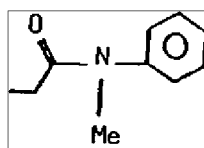


u kojoj m i n jesu 0, 1, 2 ili 3, pri čemu njihov zbroj daje 2, 3, 4 ili 5, s je 2 ili 3,

W predstavlja skupinu

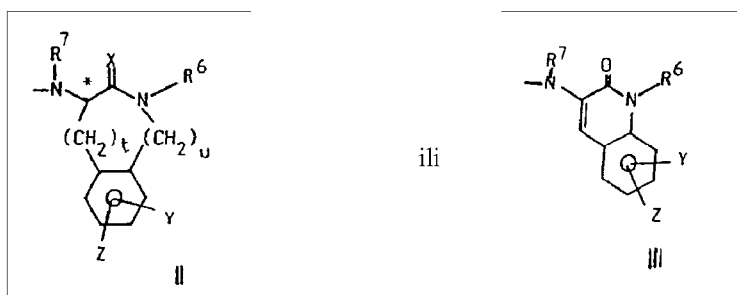


$(CH_2)_{0-2}$ -aril, $CH(aril)_2$, ciklopentil, $(CH_2)_{0-2}$ -cikloheksil, piridil ili



(gdje aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, predstavljaju halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, cijano, hidroksi, nitro, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$ ili alkiltio, ili su 2 susjedna položaja fenilne skupine povezana pomoću $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, a alkil ima 1 do 3 ugljikova atoma);

R^5 predstavlja amin formule



Gdje

5 R^6 predstavlja aralkil, diarilalkil (u tim skupinama aril je fenil ili naftil, a alkil je (C_1-C_5) -alkil)), heteroaril- (C_1-C_5) -alkil (u kojem heteroaril je 2-, 3- ili 4-piridil ili 2- ili 3-tienil), fenilamino- (C_1-C_5) -alkil, naftilamino- (C_1-C_5) -alkil ili N-fenilalkilpiperidinil (gdje su navedene fenilne skupine nesupstituirane ili imaju 1, 2 ili 3 supstituenta, koji su, međusobno neovisno, C_1-C_5 -alkil, ponajprije metil, (C_1-C_5) -alkoksi, ponajprije metoksi, dimetilamin, halogen, trifluormetil, -CN ili OCF_3);

10 R^7 predstavlja vodik ili (C_1-C_5) -alkil;

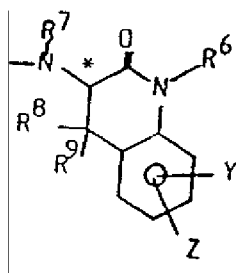
X predstavlja O ili H_2 ;

15 Y i Z, međusobno neovisno, predstavljaju vodik, (C_1-C_5) -alkil, (C_1-C_5) -alkoksi, benziloksi (u kojem je fenilna skupina nesupstituirana, ili ima 1, 2 ili 3 supstituenta, koji su, međusobno neovisno, (C_1-C_5) -alkil, ponajprije metil, (C_1-C_5) -alkoksi, ponajprije metoksi, dimetilamin, halogen, trifluormetil, -CN ili OCF_3), OCF_3 , halogen, CF_3 , CN, CH_2NH_2 , $CONH_2$, $N-(C_1-C_5-alkil)_2$, $NH-(C_1-C_4)$ -alkilkarbonil, $N-(C_1-C_5)$ -alkil- $N-(C_1-C_4)$ -alkilkarbonil, NH_2 ili $NH-(C_1-C_5)$ -alkil, ili kad Y i Z stoje međusobno vicinalno, oni zajedno predstavljaju $-OCH_2O-$, OCH_2CH_2O- ili $(CH)_4$;

20 t i u imaju sljedeća značenja:

- (a) t i u su nula,
- (b) t je jedan, a u je nula,
- (c) t i u su po jedan,
- (d) t je dva, a u je nula;

25 a kad t je jedan i u je nula, R^5 također predstavlja amin formule



IV

u kojoj

30 R^6 , R^7 , Y i Z imaju gore navedena značenja, a

R^8 predstavlja vodik i R^9 predstavlja hidroksi,

35 (C_1-C_5) -alkoksi, fenil- (C_1-C_5) -alkiloksi,

naftil- (C_1-C_5) -alkiloksi ili (C_1-C_4) -alkilkarbonil, ili gdje

R^8 i R^9 zajedno predstavljaju kisik ili $-OCH_2CH_2O-$;

40 a kiralnost na C* može značiti R ili S.

Spojevi prema izumu su dragocjeni (tahikinin)-antagonisti neurokinina, koji imaju, kako tvar P-antagonizma, tako također i antagonistička svojstva prema neurokininu A, odnosno neurokininu B. Oni se mogu iskoristiti za liječenje i za sprečavanje bolesti, koje nastaju posredstvom neurokinina.

Spojevi opće formule I mogu imati kiselinske skupine, uglavnom karboksilne skupine, ili fenolne hidroksilne skupine, i/ili bazne skupine, kao npr. guanidino ili amino funkcionalne skupine. Spojevi opće formule I mogu stoga postojati bilo kao unutrašnje soli, kao soli s farmaceutski upotrebljivim anorganskim kiselinama, kao što je solna kiselina, sumporna kiselina, fosforna kiselina, sulfonska kiselina ili organskim kiselinama (kao primjerice maleinska kiselina, fumarna kiselina, limunska kiselina, vinska kiselina ili octena kiselina) ili kao soli s farmaceutski upotrebljivim bazama kao s hidroksidima ili karbonatima alkalnih metala ili zemno alkalnih metala, cinkovim ili aluminijevim hidroksidima ili organskim aminima, kao npr. dietilaminom, trietilaminom, trietanolaminom i drugima.

Središta kiralnosti u novim derivatima aminokiselina mogu imati R-, S- ili R,S-konfiguraciju.

U definiciji za R^1 pod izrazom "djelomično zasićen šesteročlani prsten" podrazumijeva se šesteročlani prsten, koji ima dvije dvostruke veze ili ponajprije jednu dvostruku vezu.

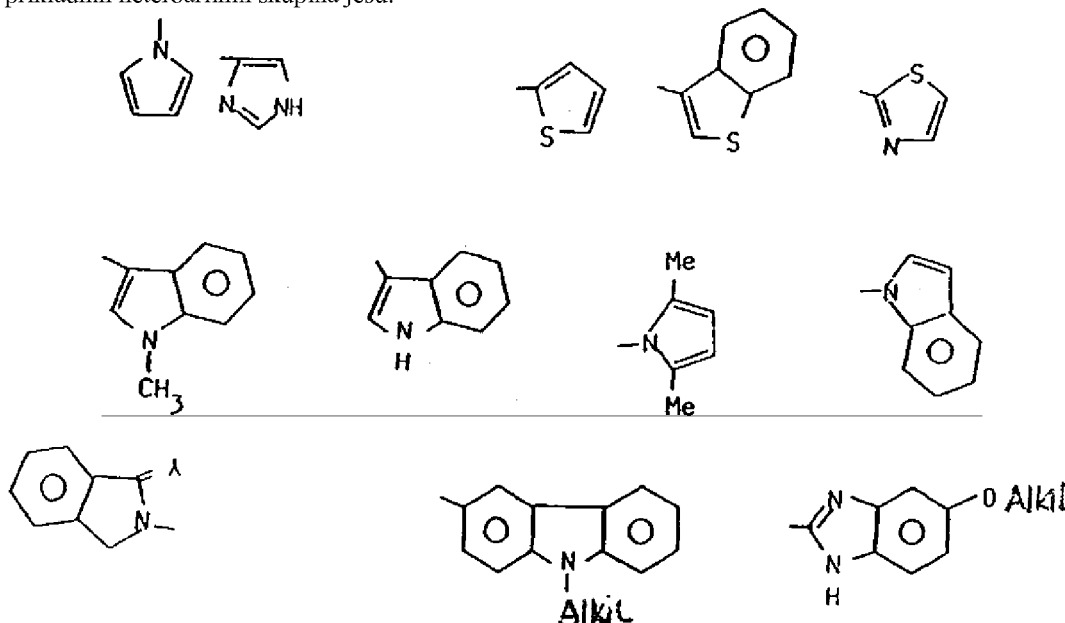
Premošteni ili nepremošteni prsten, opisan u definiciji za R^1 , može imati 1 do 5 (C_1 - C_3)-alkilnih skupina (ponajprije metilnih skupina). Pri tome treba uzeti u obzir, da te alkilne skupine uvijek zamjenjuju jedan ili dva vodikova atoma CH_2 -skupina koje tvore prsten, a u dvije susjedne CH_2 -skupine najviše 3 vodikova atoma zamjenjuju se s alkilnim skupinama. Iz toga proizlazi, da npr. skupina R^1 , koju sadrži spoj 1, u prstenu ima najviše 5 alkilnih skupina (dodatno uz obje metilenske skupine mosta), a skupina R^1 , koju sadrži spoj 22, može imati najviše 4 alkilne skupine.

Navedeni mostovi povezuju ponajprije položaje 1 i 4, 2 i 5, ili osobito 3 i 6, u odnosu na položaj 1 prstena, koji je povezan s R^{11} .

Ponajprije mostovi povezuju 2 ugljikova atoma prstena. Ako je R^1 jedan heterociklički prsten, koji sadrži N, tada je R^1 ponajprije preko C-atoma povezan s R^{11} .

Izraz "heteroarilna skupina", kojeg sadrži definicija za A^2 , stoji za mono-, bi- ili triciklički aromatički sistem prstena, koji ima 1 ili 2 heteroatoma, naime jedan ili dva dušikova atoma ili dušikov atom i sumporni atom. Skupina, po želji, može imati 1 ili 2 supstituenta (C_{1-3} -alkil) ili okso skupinu, ili jednu alkoksilnu skupinu.

Primjeri prikladnih heteroarilnih skupina jesu:



Y = H_2 ili O



Treba primijetiti da gore navedene heteroarilne skupine mogu biti povezane na lanac i u drugim položajima osim ovih navedenih.

"Jednočlani do osmeročlani lanac", kojeg sadrži A^2 , može se sastojati, kao što je bilo gore izvedeno, od jednog do osam članova, pod čime se podrazumijevaju slijedeće skupine: $-CHR^4$ -, $-C(O)-$ -, $-O-$ -, $-S-$ -, NR^4 -. Lanac je povezan na α -ugljikov atom aminokiseline (A^2).

R^4 , (kao što je gore navedeno), predstavlja vodik, alkil, aril ili aralkil, ponajprije R^4 je vodik, metil ili fenil.

Primjeri prikladnih lanaca jesu:

$-(CH_2)_{1-4}-$,

- $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-S-}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-}$,
 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-C(O)-O-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH(O)-NH-}$,
5 $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH-C(O)-O-CH}_2\text{-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-CH}_2\text{-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-C(O)-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-C(O)-O-}$,
10 $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-O-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-O-CH}_2\text{-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-NH-}$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{-C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$,
15 $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH-C(O)-NH-CH}_2\text{-}$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C(O)-O-CH}_2\text{-}$.

Lanac sadrži ponajprije 1 do 5, osobito 1 do 4 člana.

- 20 Od spojeva prema izumu formule I prednost imaju oni u kojima

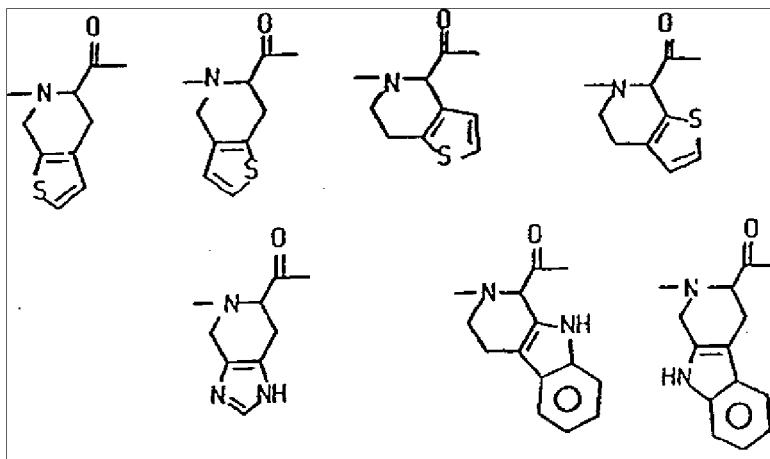
R^1 i R^{11} su kao oni gore definirani,

- A^1 predstavlja D- ili L-alanin (Ala), D- ili L-valin (Val), D- ili L-leucin (Leu), D- ili L-izoleucin (Ile), D- ili L-serin (Ser),
25 D- ili L-treonin (Thr), D- ili L-allo-treonin, D- ili L-cistein (Cys), D- ili L-metionin (Met), D- ili L-fenilalanin (Phe), D- ili
L-triptofan (Trp), N-formil zaštićeni Trp, D- ili L-tirozin (Tyr), D- ili L-prolin (Pro), D- ili L-didehidroprolin (ΔPro), kao
primjerice 3,4-didehidroprolin ($\Delta(3,4)\text{-Pro}$), D- ili L-hidroksiprolin (Pro(OH)), kao primjerice 3-hidroksiprolin
(Pro(3OH)) i 4-hidroksiprolin (Pro(4OH)), D- ili L-azetidin-2-karbonsku kiselinu (Azt), D- ili L-tioprolin (Tpr), D- ili
30 L-aminoprolin ($\text{Pro(NH}_2\text{)}$) kao primjerice 3-aminoprolin ($\text{Pro(3NH}_2\text{)}$) i 4-aminoprolin ($\text{Pro(4NH}_2\text{)}$), D- ili
L-pirolglutaminsku kiselinu (pGlu), D- ili L-2-amino-izomaslačnu kiselinu (Aib), D- ili L-2,3-diaminopropionsku
kiselinu, D- ili L-2,4-diamino-maslačnu kiselinu, D- ili L-glutaminsku kiselinu (Glu), D- ili L-asparaginsku kiselinu
(Asp), D- ili L-glutamin (Gln), D- ili L-asparagin (Asn), D- ili L-lizin (Lys), D- ili L-arginin (Arg), D- ili L-histidin (His),
D- ili L-ornitin (Om), D- ili L-hidroksipiperidin karbonsku kiselinu, kao primjerice 5-hidroksipiperidin-2-karbonsku
35 kiselinu, D- ili L-merkaptoprolin (Pro(SH)), kao primjerice 3-merkaptoprolin (Pro(3SH)) i 4-merkaptoprolin (Pro(4SH)),
Tpr(O), Met(O), Tpr(O_2) ili Met(O_2), i njihove geometrijske izomere, pri čemu postojeće hidroksi ili amino skupine mogu
biti zaštićene s uobičajenim zaštitnim skupinama (npr. acilnom, karbamoilnom ili aralkilnom, osobito benzilnom);

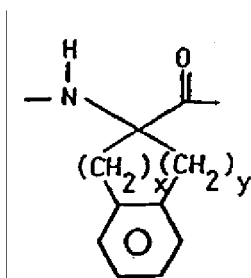
a kad B predstavlja skupine $-\text{A}^2\text{-NR}^2\text{R}^3$ - onda je

- 40 A^2 je lipofilna aminokiselina koja sadrži jednu fenilnu, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituiranu fenilnu,
heteroarilnu, cikloheksilnu ili ciklopentilnu skupinu, ili mono- ili di- C_{1-3} -alkilamino skupinu, i ta prstenasta skupina,
odnosno amino skupina, odvojena je s jednočlanim do osmeročlanim lancem od glavnog dijela aminokiseline, (pri čemu
supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, su halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, cijano ili 1-pirolidinil, a
lanac je kao što je definirano u zahtjevu 1), ili A^2 može biti Leu, Ile, Nle, Val, Met, ili jedna od skupina

45

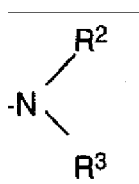


i



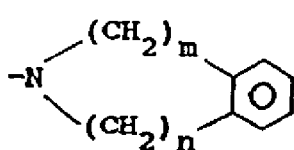
(gdje su x i y, međusobno neovisno, 1 ili 2);

- 5 R^2 i R^3 , međusobno neovisno, predstavljaju alkil, arilalkil, heteroaril ili hidroksi (gdje aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, jesu halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil ili cijano; heteroaril predstavlja indolil, piridil, pirolil, imidazolil ili tienil; a alkilna, odnosno alkoksiina skupina ima 1 do 3 ugljikova atoma), ili skupina

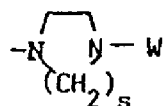


10

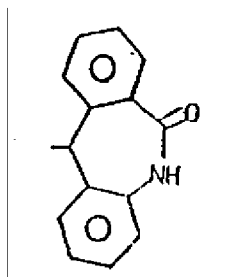
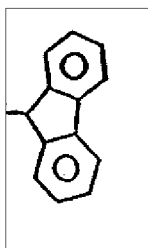
predstavlja prsten opće formule



ili



- 15 u kojoj m, n i s su kao oni definirani u zahtjevu 1, a W predstavlja skupinu



20

$-(CH_2)_{0-2}$ -aril, $CH(aril)_2$, ciklopentil ili $(CH_2)_{0-2}$ -cikloheksil, (gdje aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, predstavljaju halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil ili cijano).

- 25 Od spojeva prema izumu formule Ia



Ia

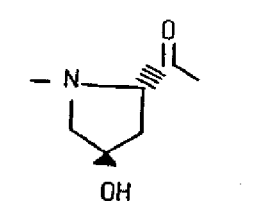
prednost se daje onima u kojima

30

R^1 i R^{11} su kao oni gore definirani

i/ili

A¹ je aminokiselina koja u bočnom lancu nosi jednu ili dvije polarne funkcionalne skupine, kao OH, COOH, NH₂, guanidin, CONH₂, SH; osobito, gdje funkcionalna skupina u bočnom lancu A¹ je OH i/ili gdje A¹ predstavlja Pro, 4-hidroksiprolin, 3-hidroksiprolin, Ser, Thr, Trp(For) ili Tyr; ponajprije 4-hidroksiprolin ima 2-S-konfiguraciju, osobito



5

i/ili gdje A² predstavlja acikličku ili cikličku aminokiselinu, kao (O-benzil)Ser, (O-supst. benzil)Ser, (O-benzil)Thr, cikloheksilalanin, homofenilalanin,

3-(1-pirolil)-alanin,

10 3-(2,5-dimetil-1 -pirolil)alanin, 3-(1 -indolil)alanin,

2-amino-4-(1 -pirolil)-maslačnu kiselinu,

2-amino-5-(1 -pirolil)-valerijansku kiselinu,

2-amino-6-(1-pirolil)-kapronsku kiselinu, Leu, Lys(Z),

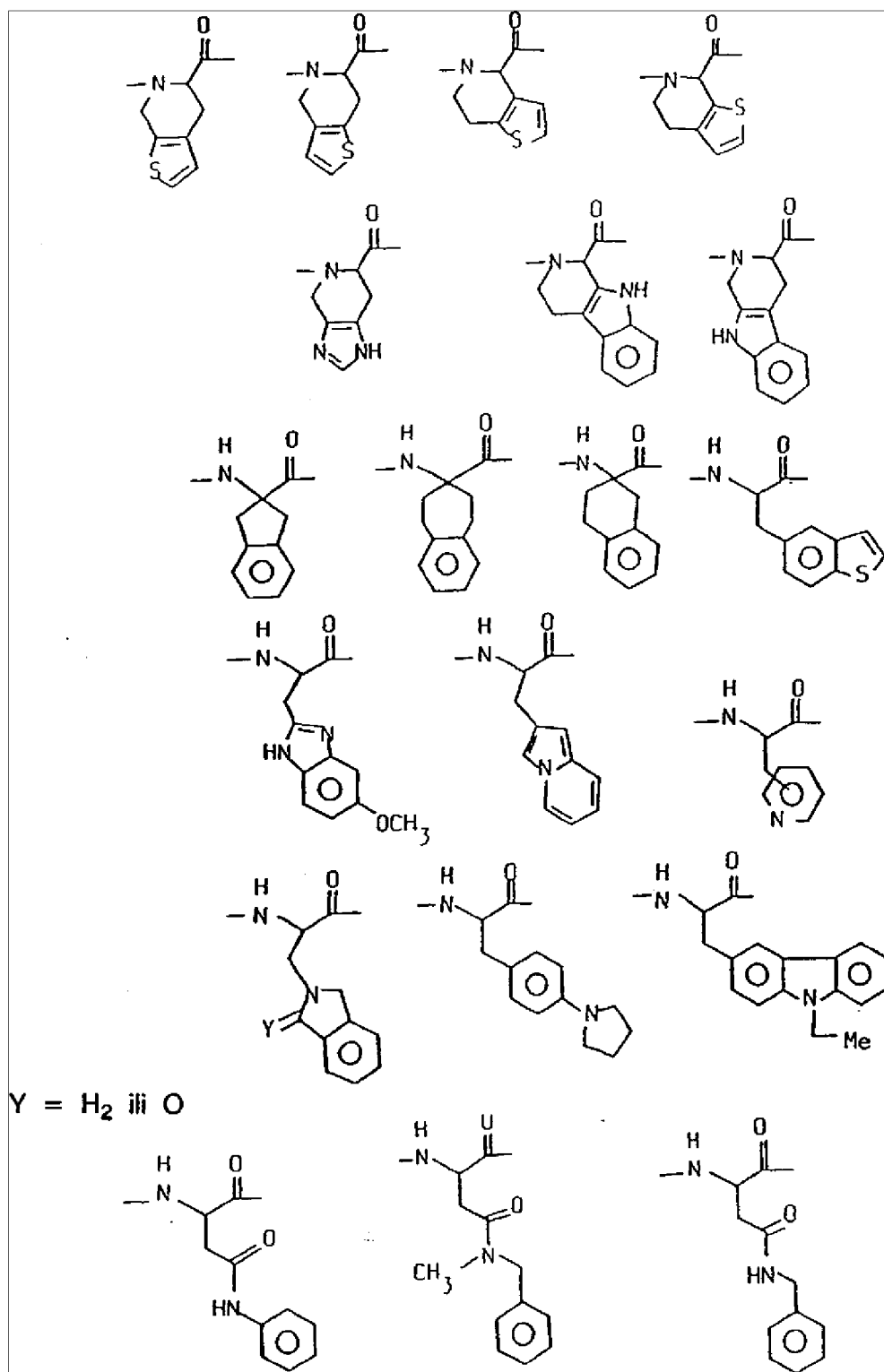
3-(2-tienil)alanin, 3-(3-benzotienil)alanin,

15 3-(1 -izoindolinonil)alanin, (O-benzil)Asp,

(O-benzil)Glu, Trp, (N-Me)Trp, His,

3-(2-tiazolil)-alanin, ili 3-dimetilamino-alanin,

-(O-metil)Tyr, 2-naftilalanin,

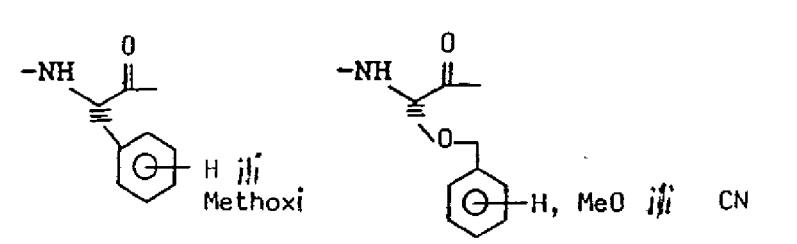


pri čemu fenilne skupine, koje se nalaze u aminokiselinama, mogu biti jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirane, a supstituenti su, međusobno neovisno, halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil ili cijano, alkilna odnosno alkoksilna skupina ima 1 do 3 ugljikova atoma;

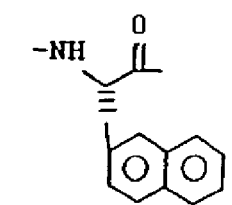
i pri čemu navedene amino kiseline imaju ponajprije S-konfiguraciju;

posebno se ističu spojevi u kojima

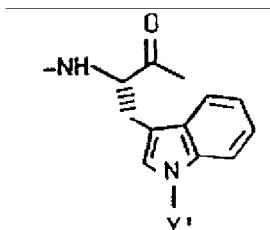
A² predstavlja



ili ponajprije



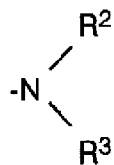
ili



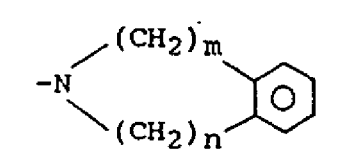
$Y' = H$ ili Me
(osobito $Y' = H$);

i/ili u kojima R^2 i R^3 , međusobno neovisno, predstavljaju metil, benzil, fenetil (pri čemu su ovdje postojeće fenilne skupine supstituirane s jednom ili dvije metilne ili metoksilne skupine) ili piridilmetil;

ponajprije spojevi u kojima R^2 je metil, a R^3 je benzil ili alkoksibenzil, osobito u kojima R^3 je 2-metilbenzil; ili u kojima

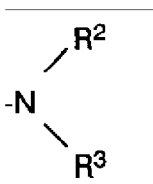


predstavlja jedan prsten

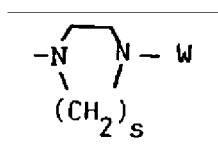


u kojem m je 1, a n je 1 ili 2;

ili gdje skupina



predstavlja prsten



gdje s je 2 ili 3 (ponajprije 2), a W je kao što je gore definirano; ponajprije u kojima W je

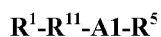
cikloheksil, fenil, $CH(\text{fenil})_2$, naftil ili piridil, pri čemu su fenilne skupine supstituirane;

u kojima W je fenil, a taj je ponajprije monosupstituiran sa $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$, halogenim, alkoksi alkilom, cijano, hidroksi, nitro, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$ ili alkiltio, naročito s metoksi, klorom, metilom, etilom, cijano, hidroksi, nitro ili

metiltio, ponajprije s metoksi, klorom, metilom, cijano ili metiltio, pri čemu se supstituent fenilne skupine nalazi ponajprije u položaju 2, a

kad je W skupina $-\text{CH}(\text{fenil})_2$, fenilna skupina supstituirana je s halogenim, ponajprije s fluorom, pri čemu u skupini $-\text{CH}(\text{fenil})_2$ obje fenilne skupine su ponajprije supstituirane identično, ponajprije u položaju para.

Od spojeva prema izumu formule Ib



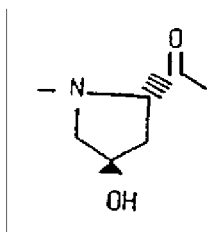
Ib

prednost se daje onima gdje

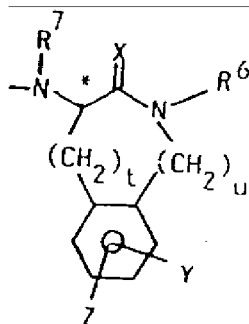
R^1 i R^{11} su kao gore definirani,

i/ili

A^1 je aminokiselina, koja u bočnom lancu nosi jednu ili 2 polarne funkcionalne skupine, kao što je OH, COOH, NH_2 , guanidin, CONH_2 , SH; osobito u kojima funkcionalna skupina u bočnom lancu A^1 je OH i/ili gdje A^1 predstavlja Pro, 4-hidroksiprolin, 3-hidroksiprolin, Ser, Thr, Trp(For) ili Tyr; ponajprije 4-hidroksiprolin ima 2-S-konfiguraciju, osobito



Od spojeva prema izumu prednost se daje onima u kojima R^5 predstavlja skupinu opće formule II

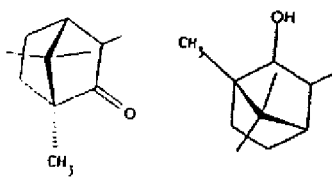


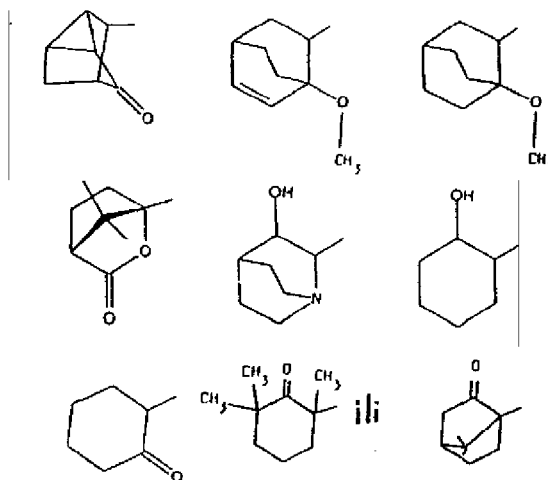
II

osobito takovima gdje t je jedan, a u je nula, ili t je dva, a u je nula, ili t i u je po jedan, a R^6 , R^7 , X, Y i Z su kao gore definirani.

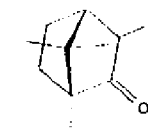
Ističu se takovi spojevi u kojima R^6 je benzil ili metoksibenzil, i/ili gdje R^7 predstavlja vodik, i/ili X je okso, i/ili gdje Y i Z, međusobno neovisno, predstavljaju metoksi, vodik, CF_3 ili terc. butil ili zajedno predstavljaju $-(\text{CH}_2)_4-$.

Od gore opisanih spojeva prednost se daje onima u kojima R^1 predstavlja





5 Ponajprije



a R¹¹ je -CH₂SO₂ ili ponajprije -C(O)-.

10

Navedene aminokiseline imaju ponajprije S-konfiguraciju.

Rezultati istraživanja spojeva prema izumu:

15

Receptorski afiniteti prema NK₁-receptoru (tvar P-receptor) bili su utvrđeni na stanicama humanog limfoblastoma (IM-9) s kloniranim NK₁-receptorima, pri čemu je bilo mjereno prodiranje ¹²⁵J-markirane tvari P. Ispitivanje NK₂-vezanja bilo je provedeno na transficiranim stanicama A20, koje ekspiriraju humani NK₂-receptor. Bilo je utvrđeno prodiranje ¹²⁵J-BN-neuzolina A. Tako dobivene vrijednosti IC₅₀ iznosile su:

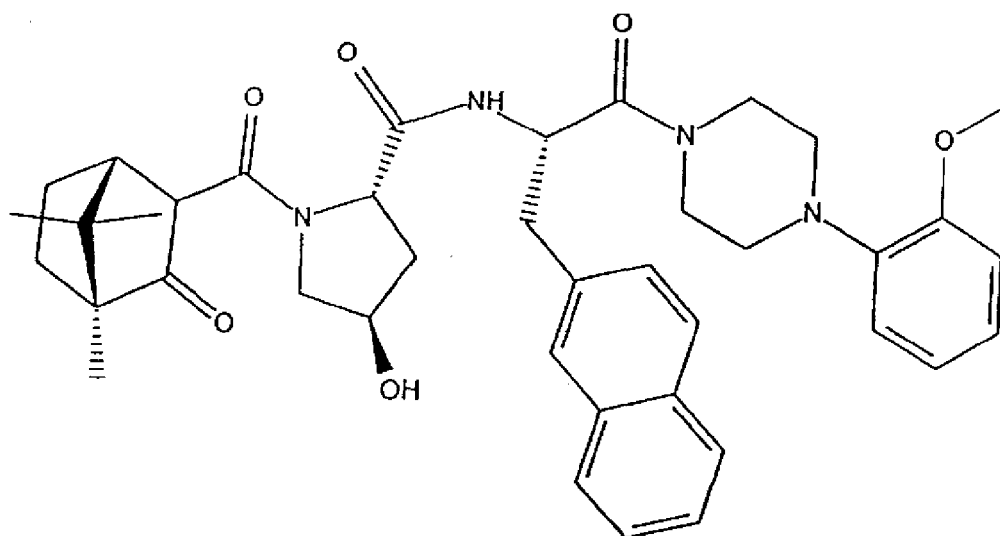
20

Prodiranje	NK ₁ [nM]	NK ₂ [nM]
1	3,1	21
2	3,6	21
3	3,0	65
4	5,0	110
5	11	117
6	45	
7	0,45	44
8	3,0	18
9	17	
10	200	
11	3,2	
12	5,6	
13	105	780
14	3,1	240
15	3,2	38
16	0,7	19
17	7	93
18	8	16
19	26	600
20	26	350
21	20	130
22	25	1300
23	14	140

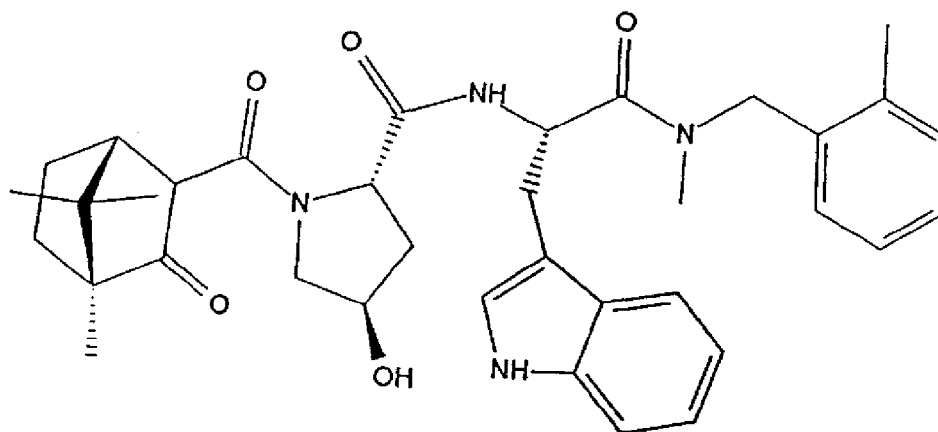
24	3,3	1240
25	18,0	880
26	28	
27	0,5	450
28	23	1500
42	1,2	54
43	1,2	21
44	5,1	39
45	4,9	59
47	3,2	57

Pregled spojeva:

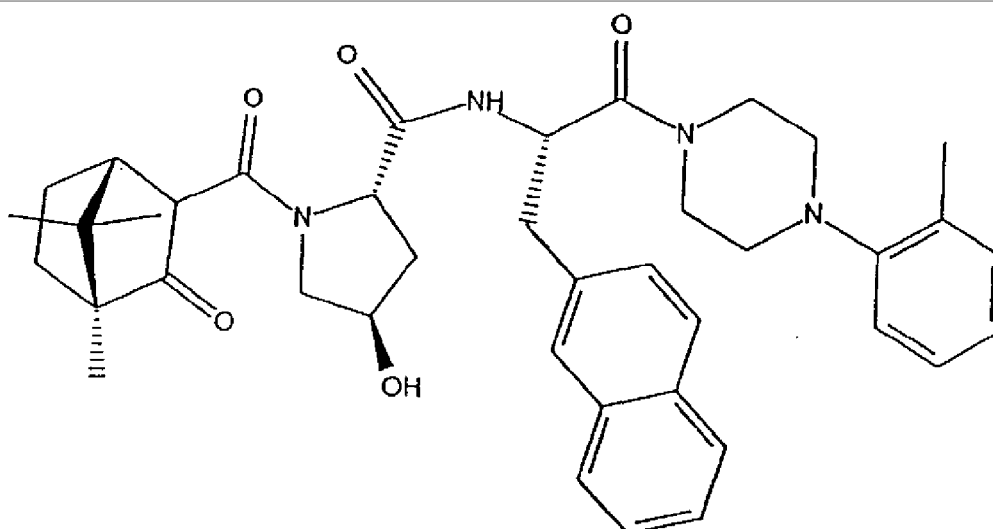
1



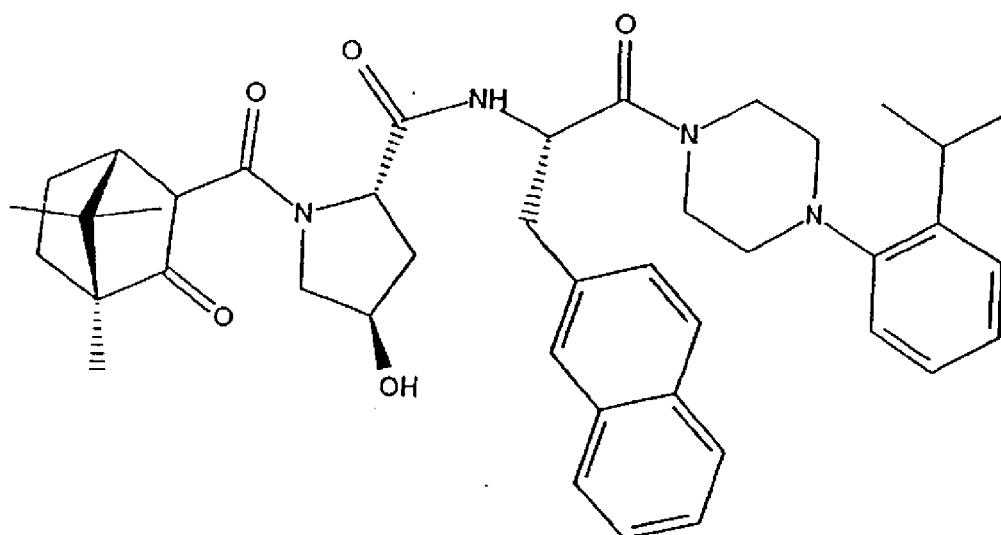
2



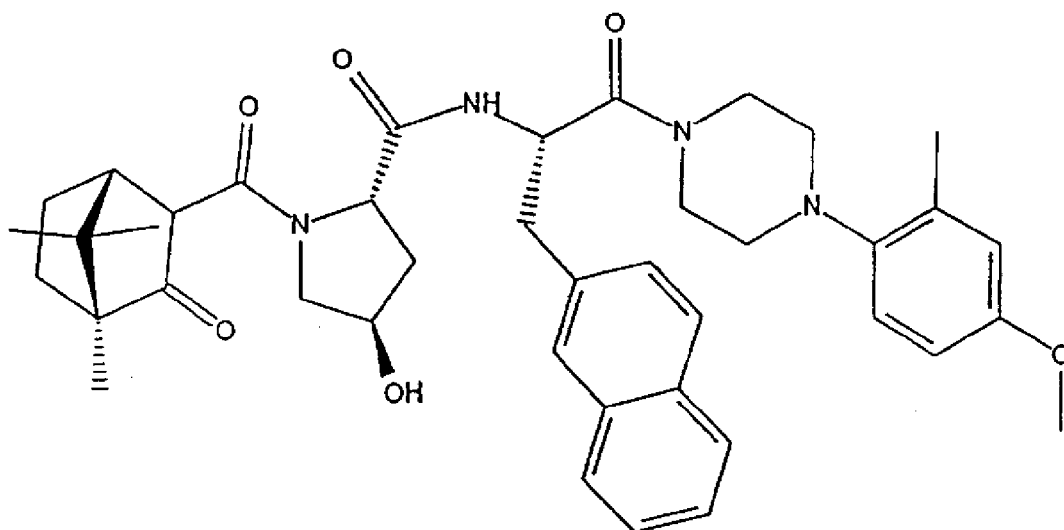
3



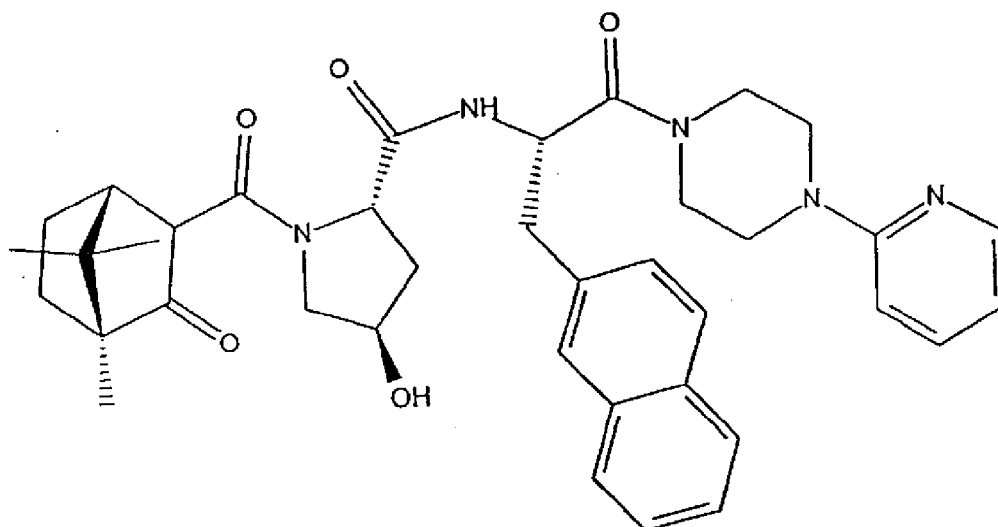
4



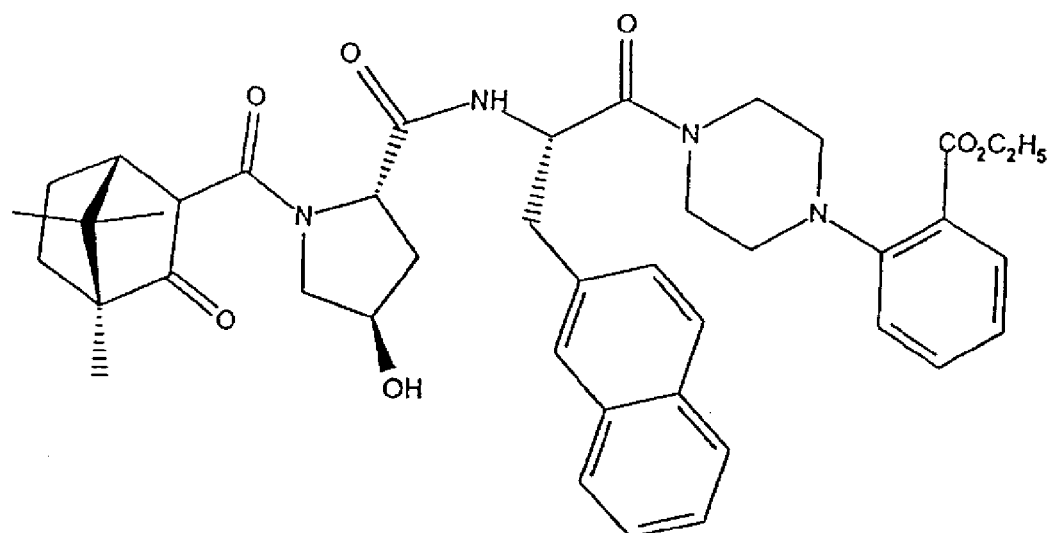
5



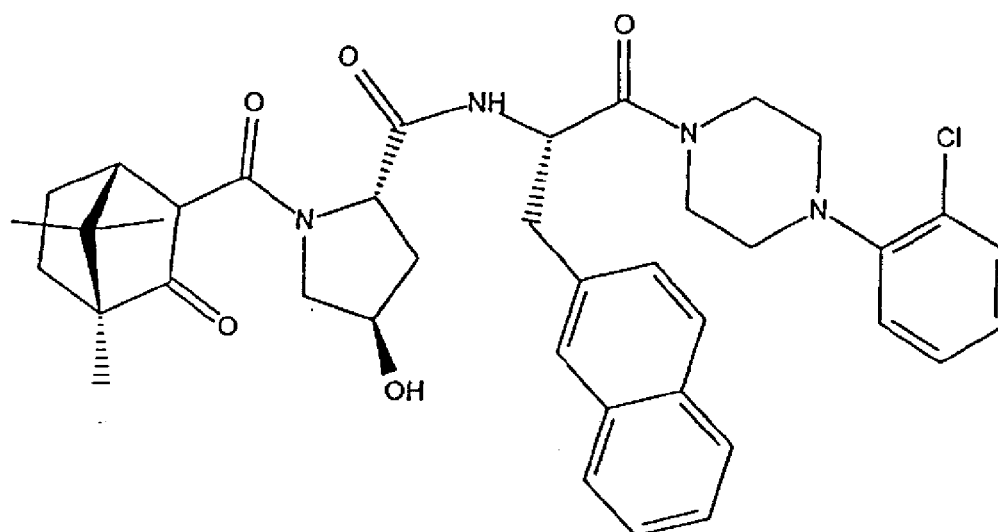
6



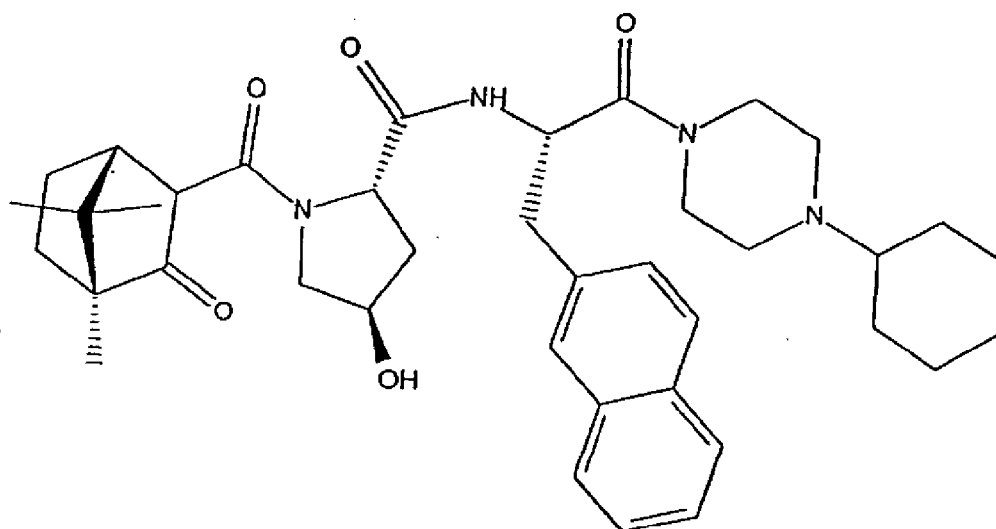
7



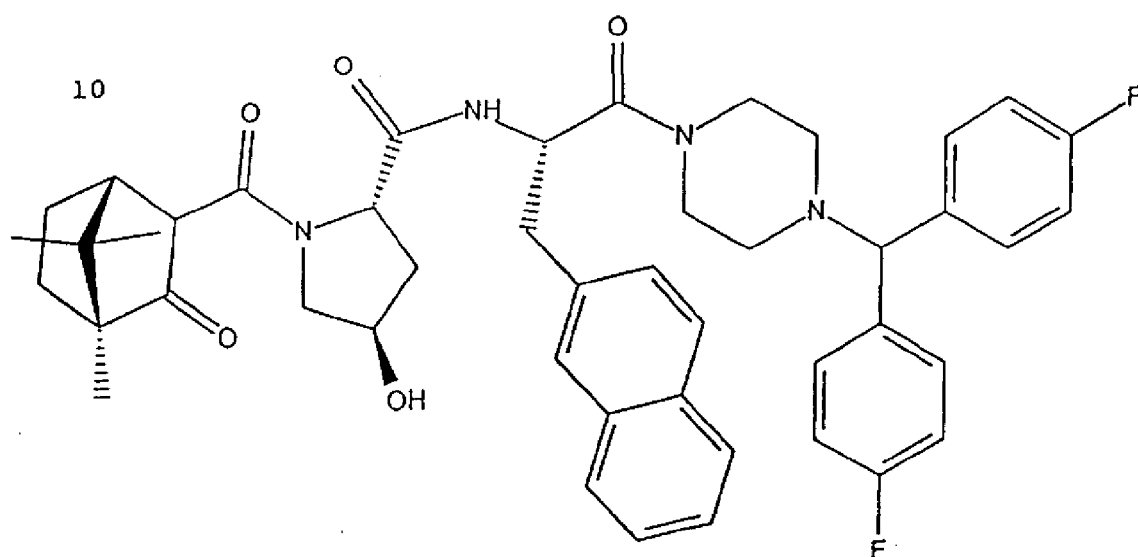
8



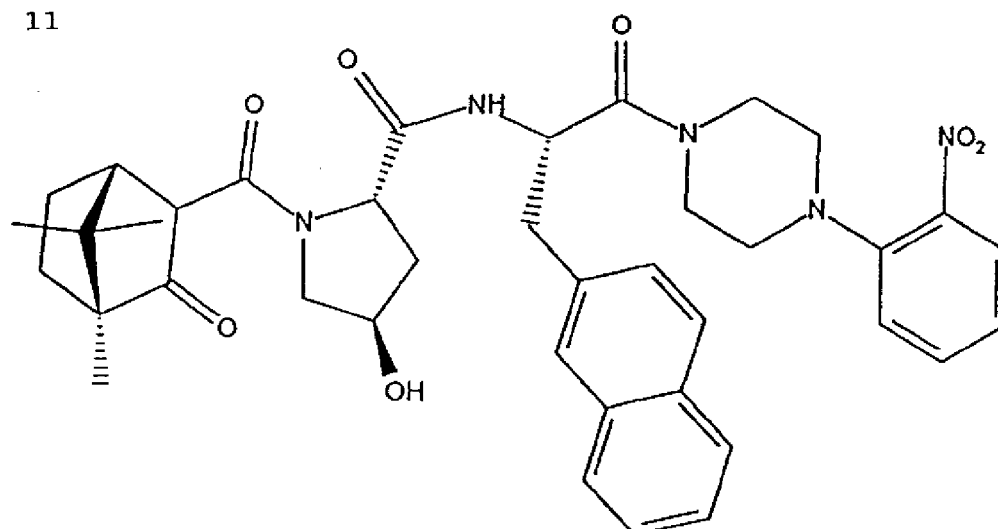
9



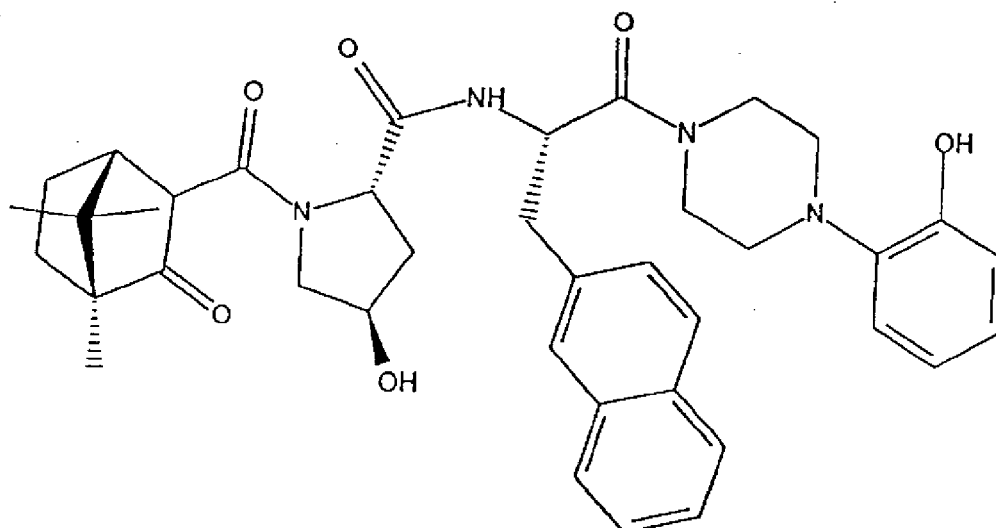
10



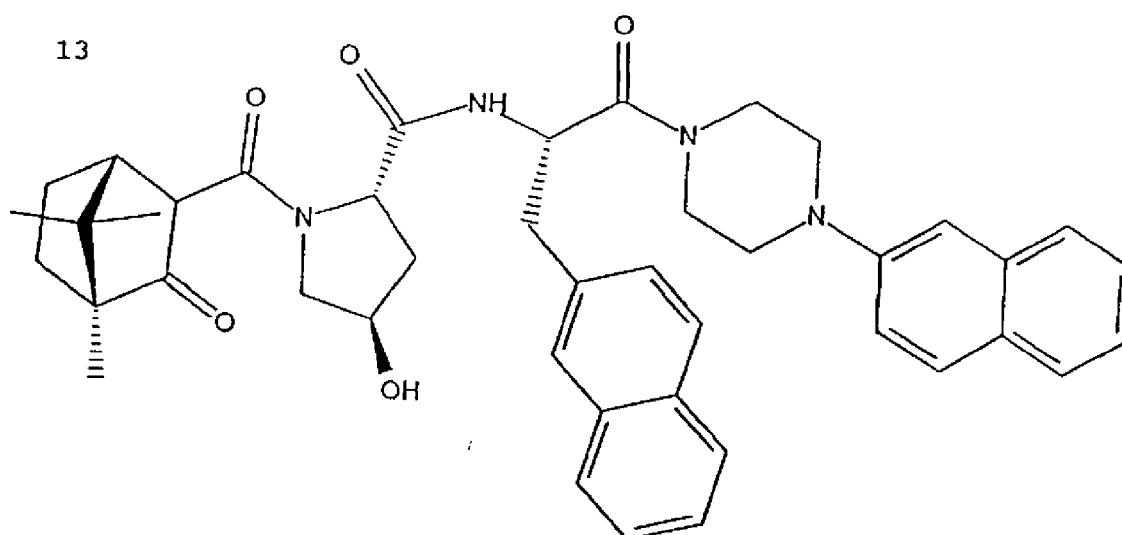
11



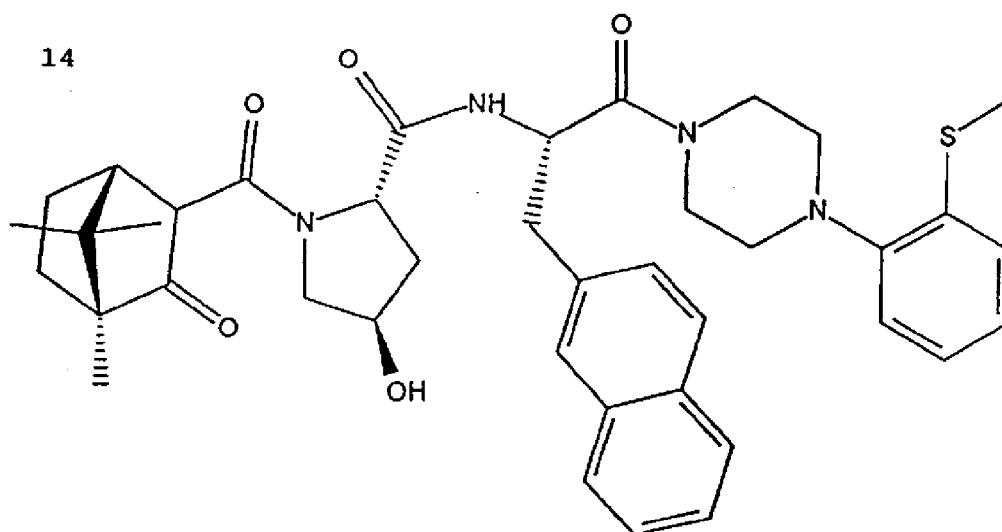
12



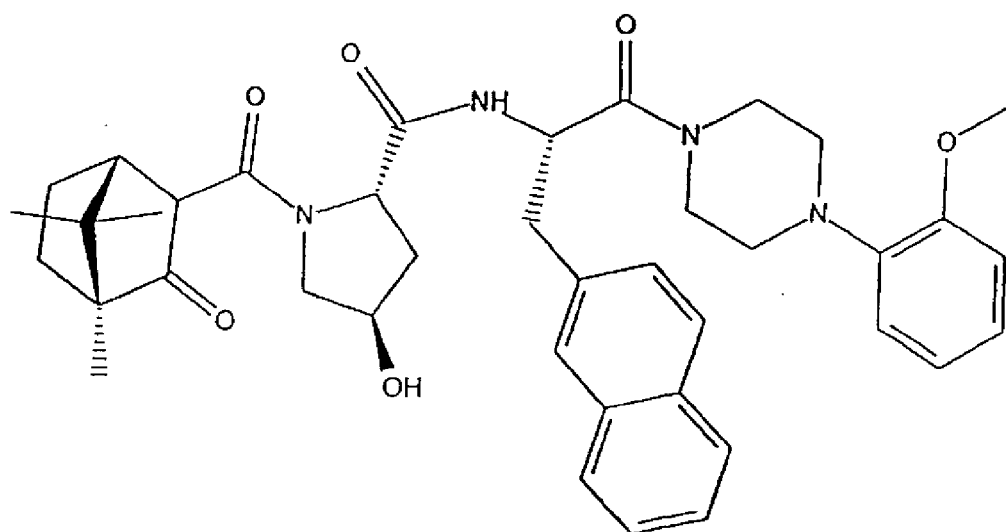
13



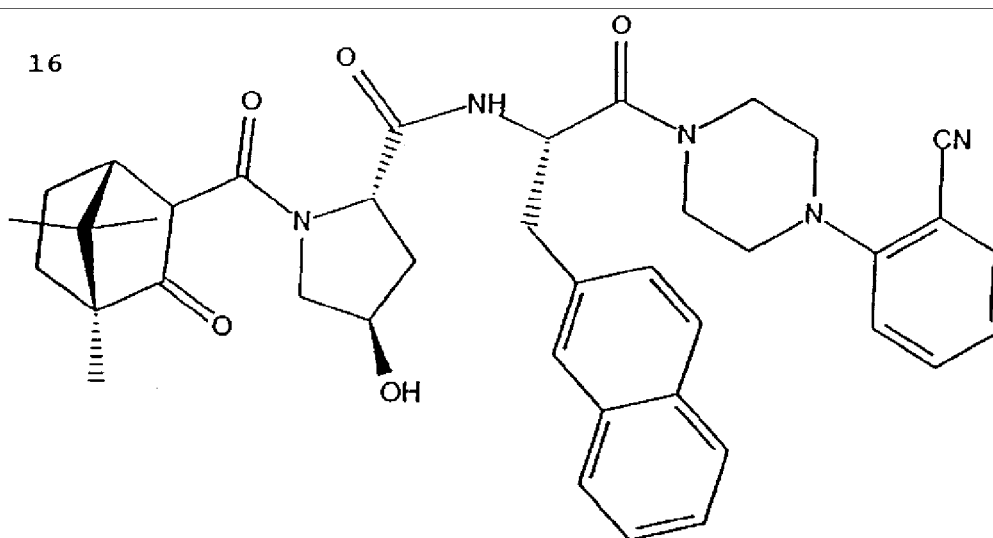
14



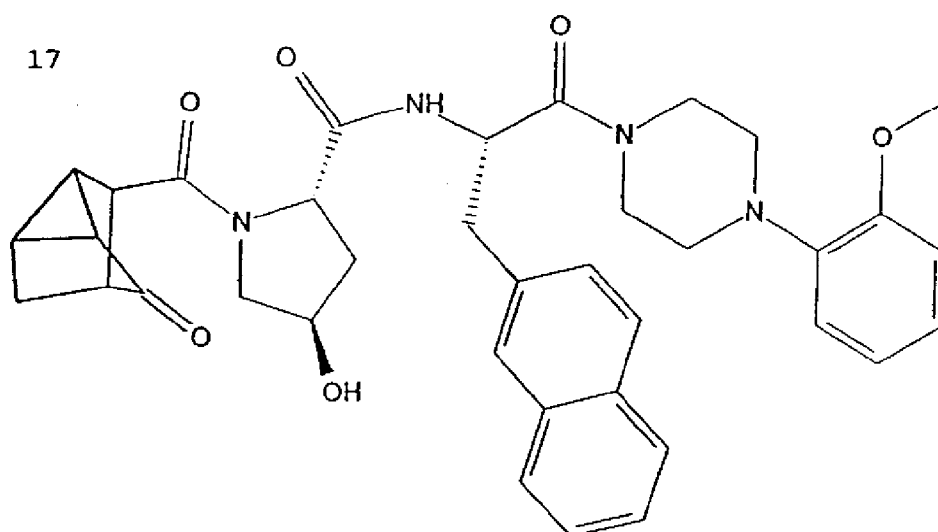
15



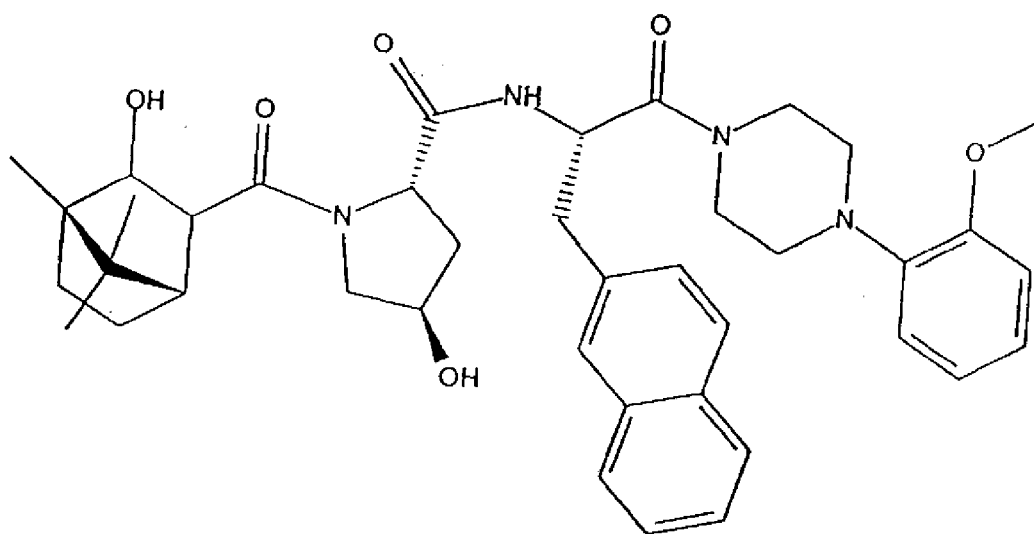
16



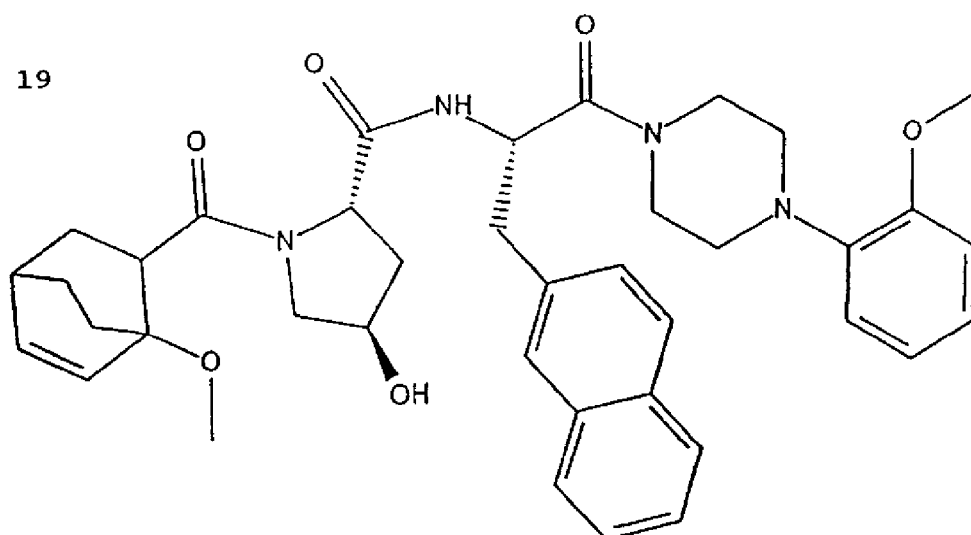
17



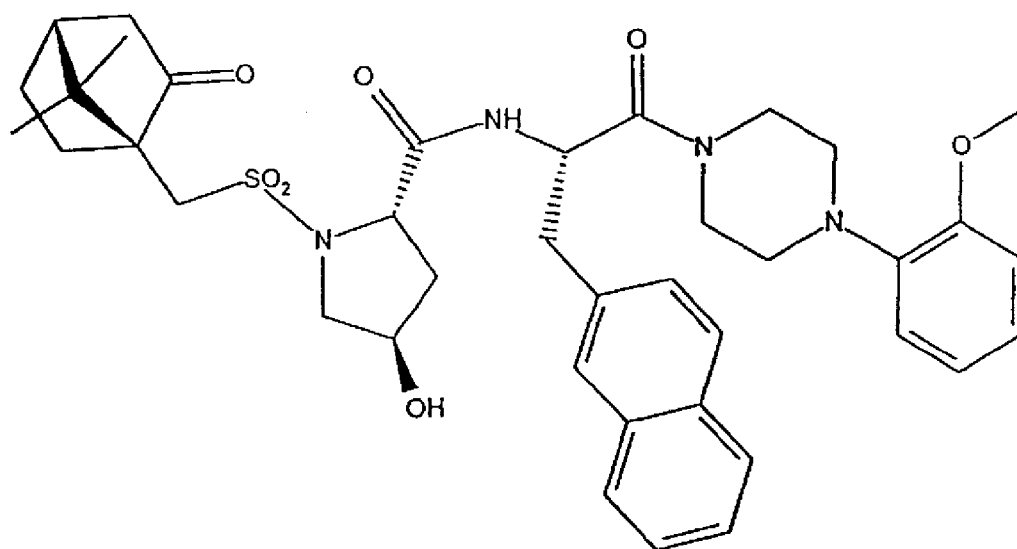
18



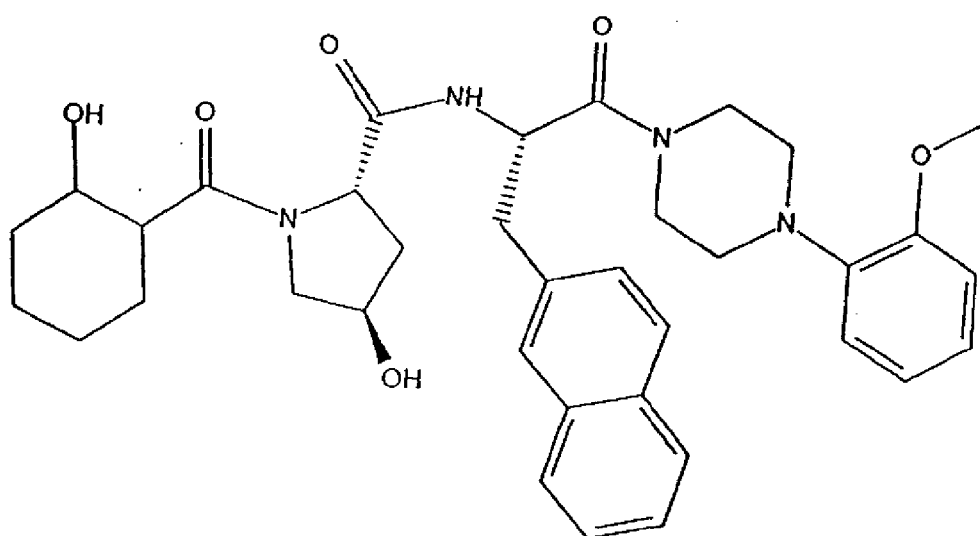
19



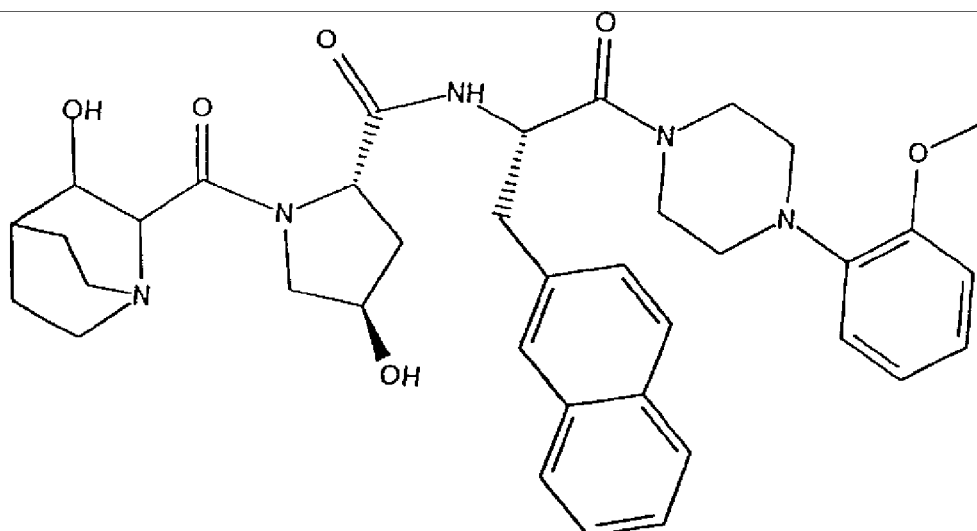
20



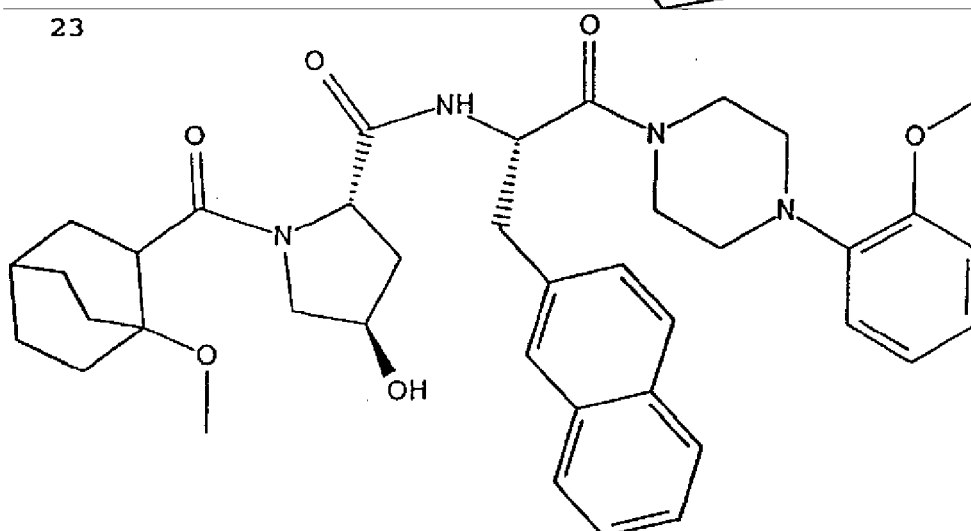
21



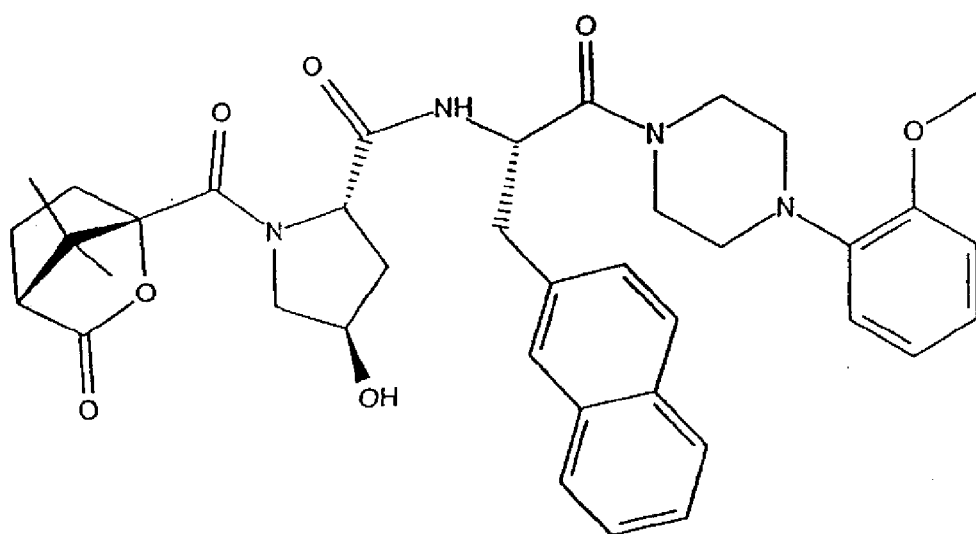
22



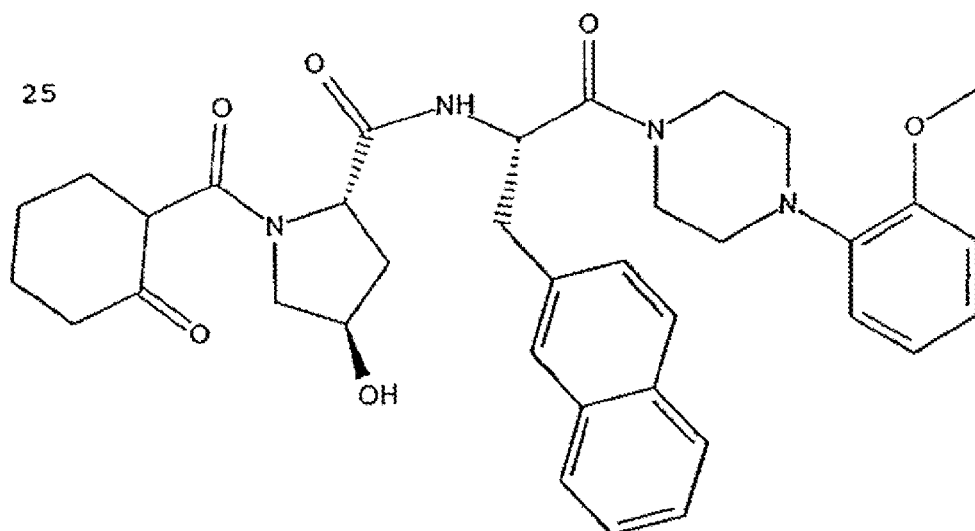
23



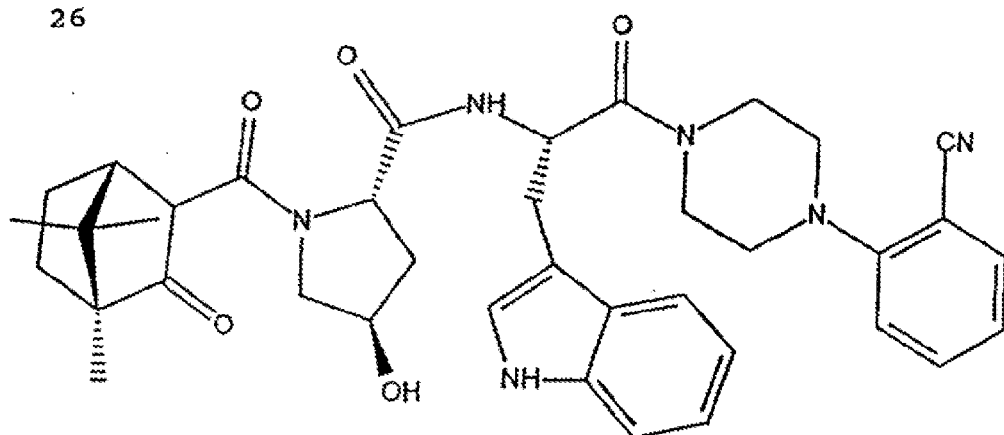
24



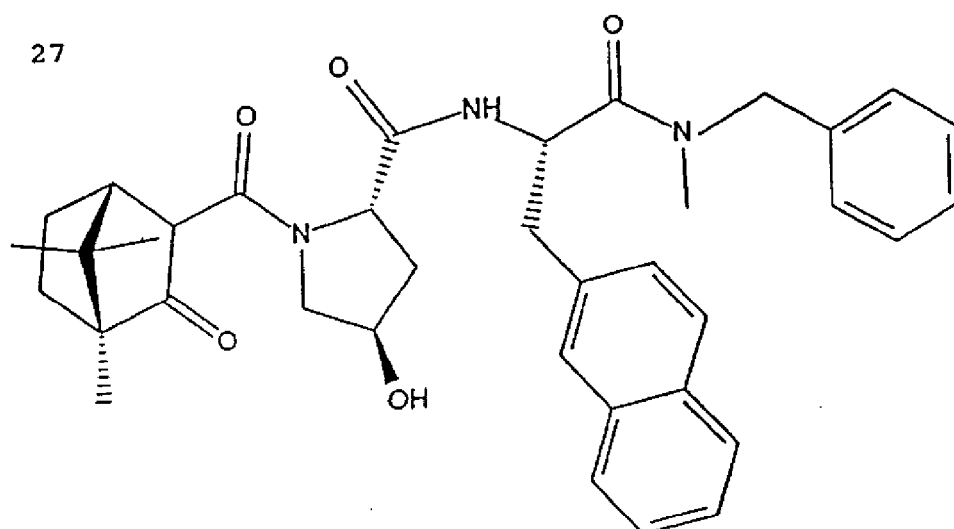
25



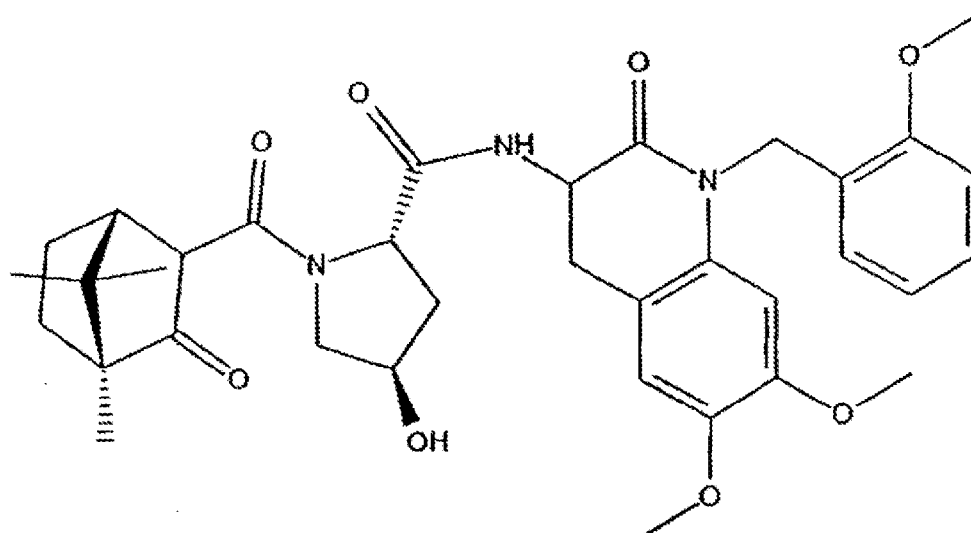
26



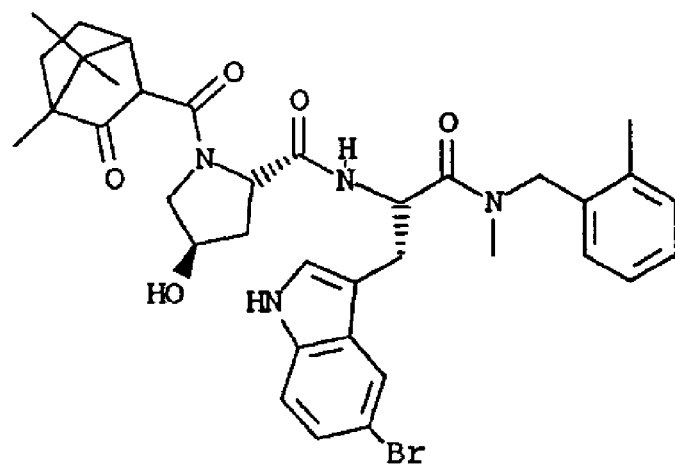
27



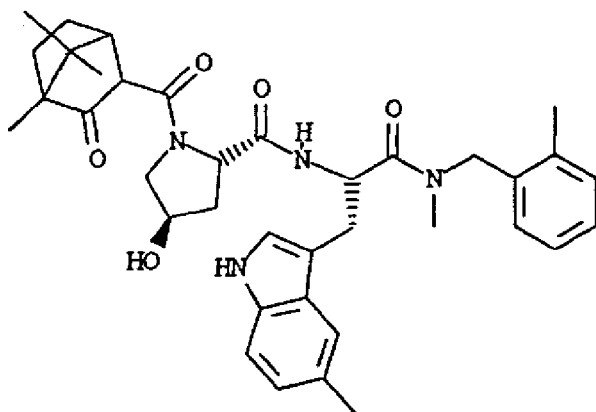
28



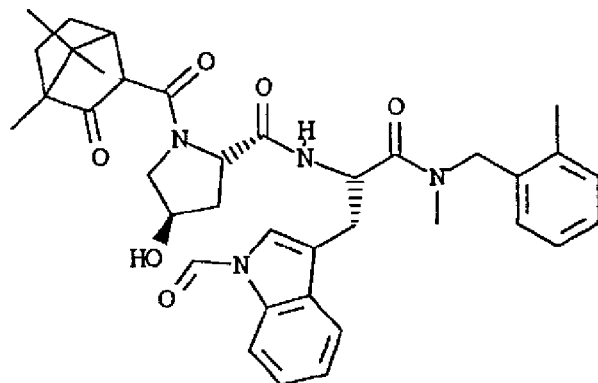
29



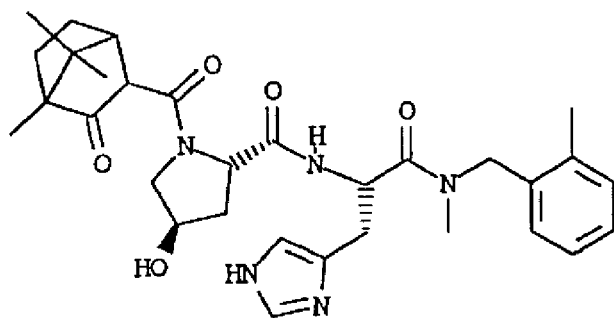
30



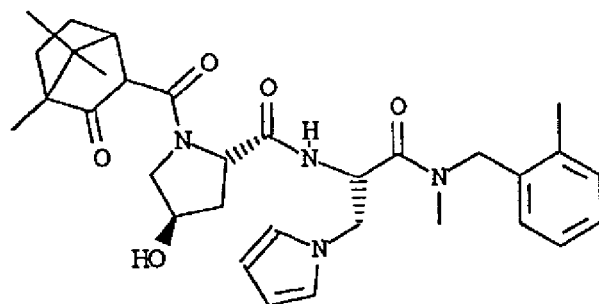
31

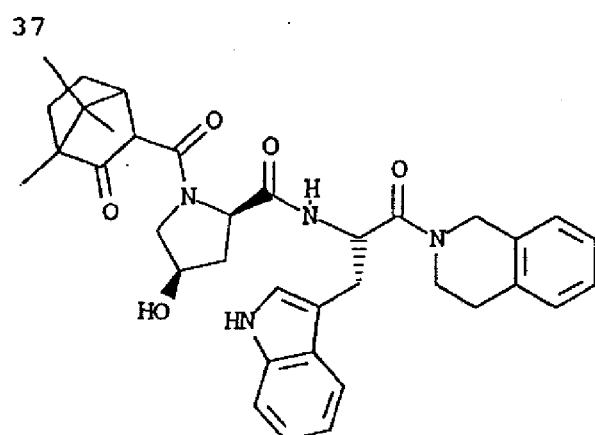
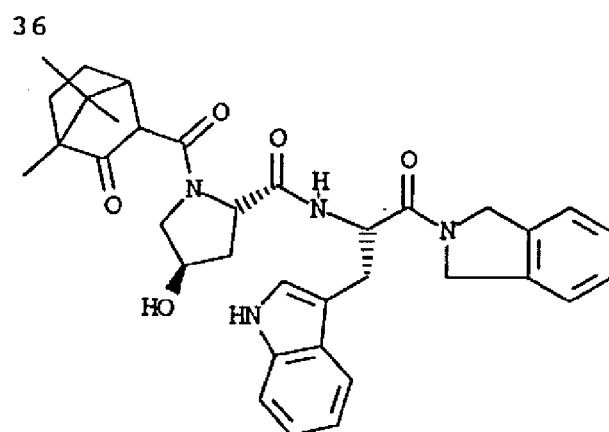
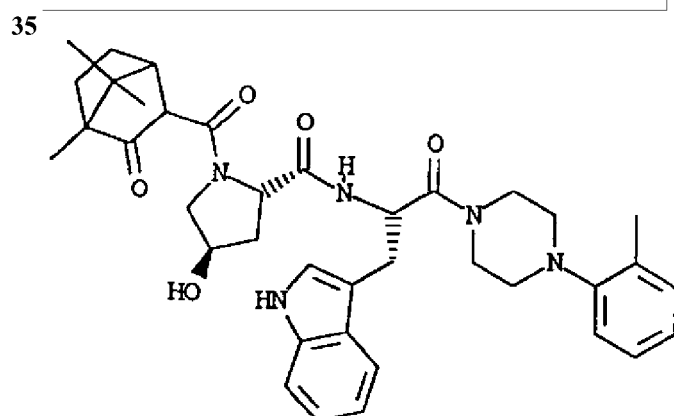
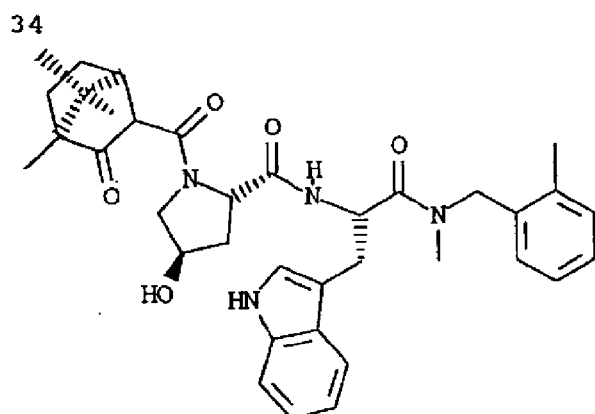


32

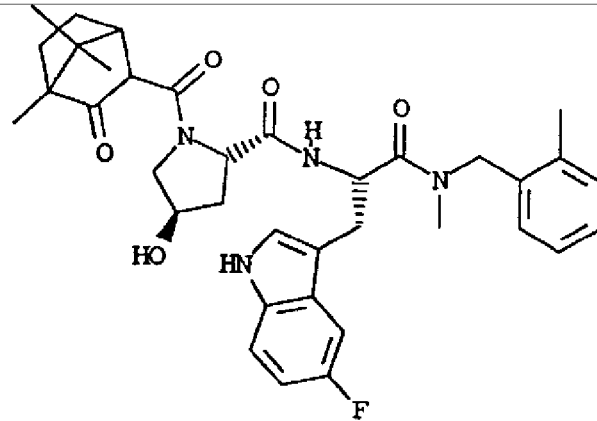


33

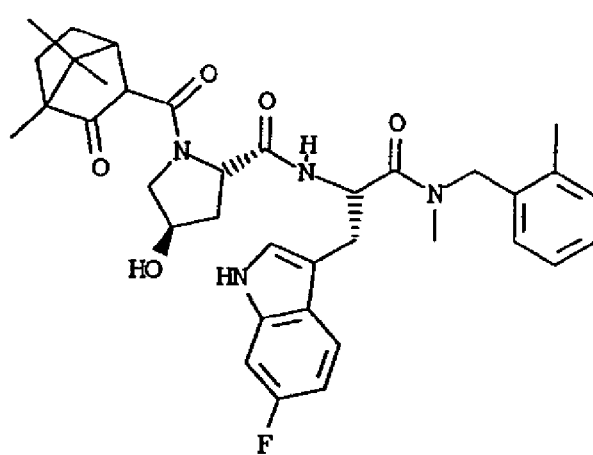




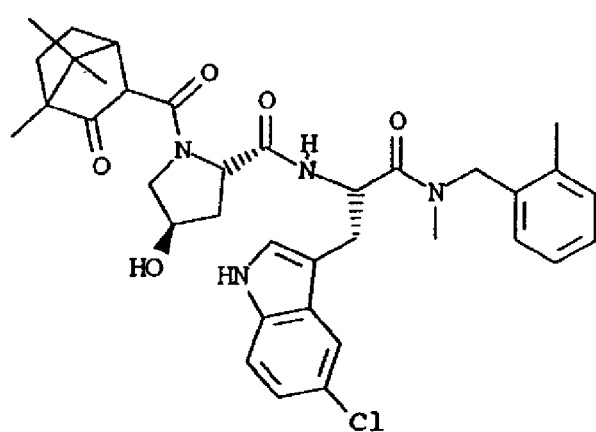
38



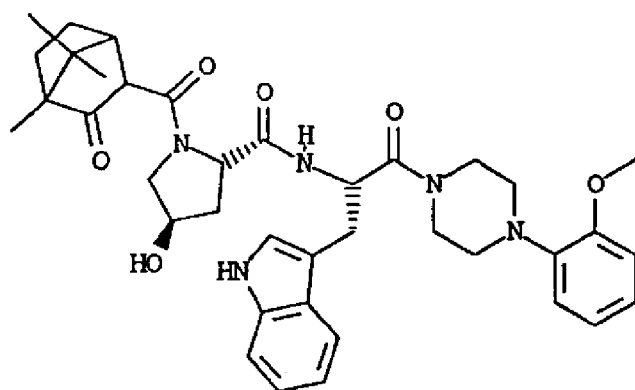
39



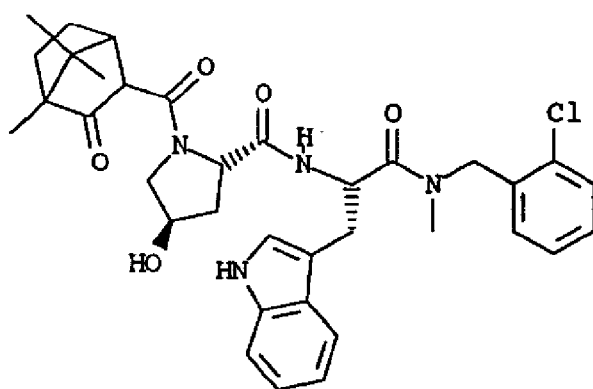
40



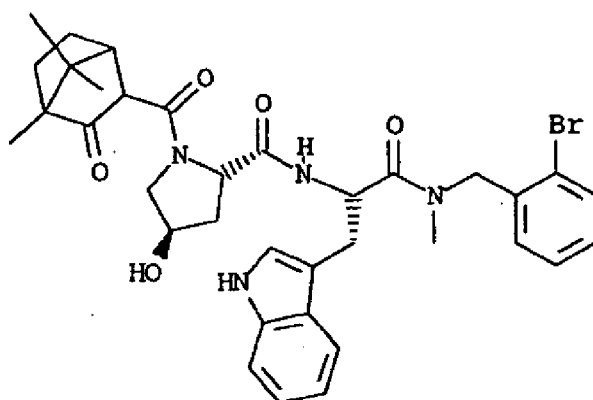
41



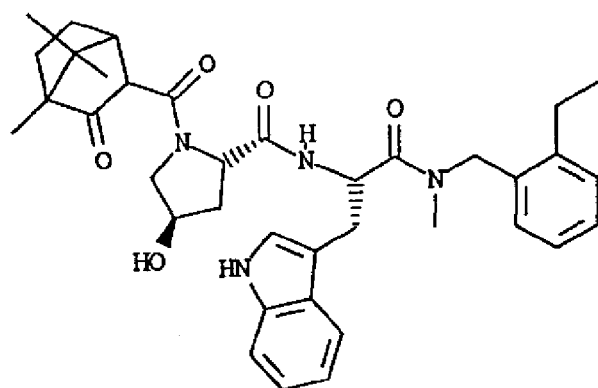
42



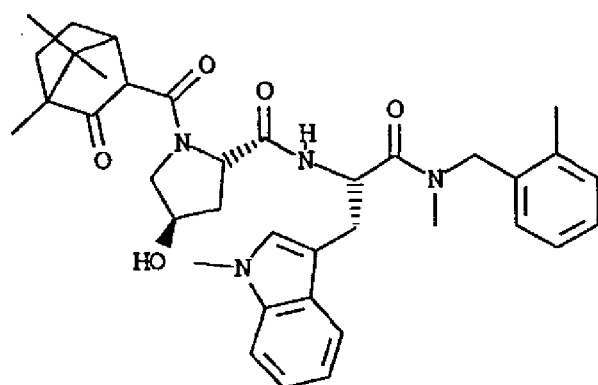
43



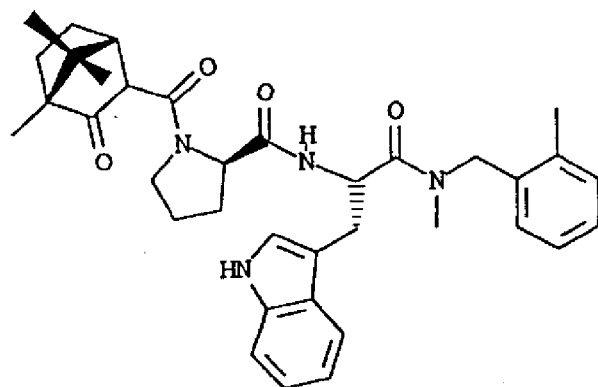
44

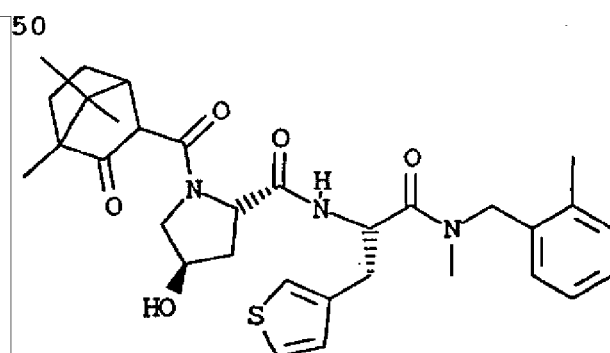
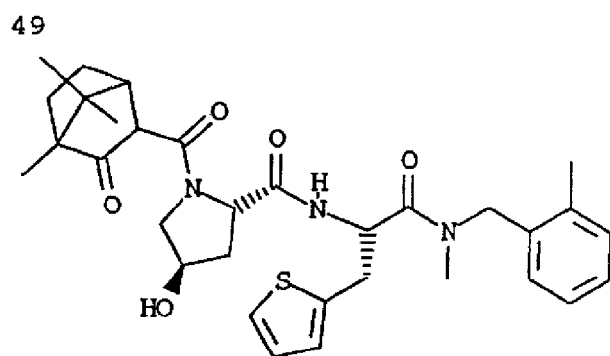
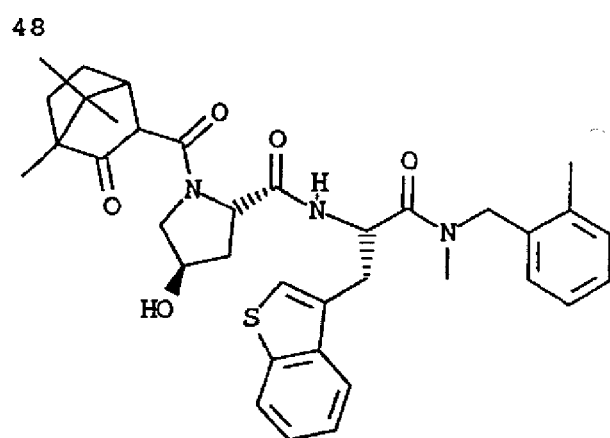
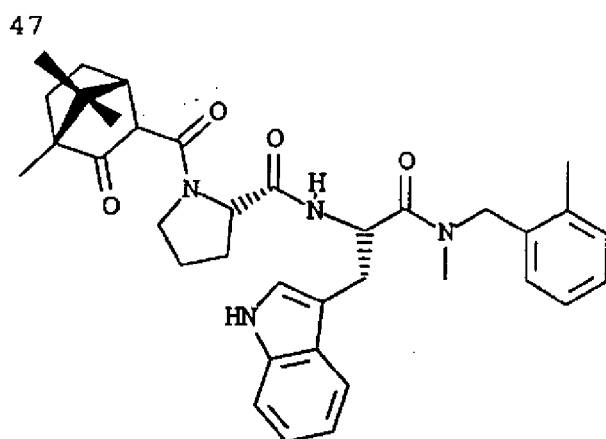


45

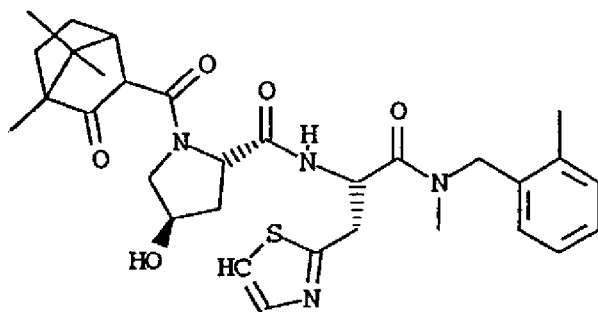


46

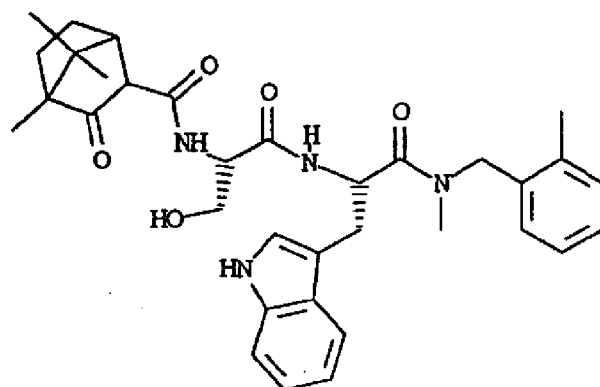




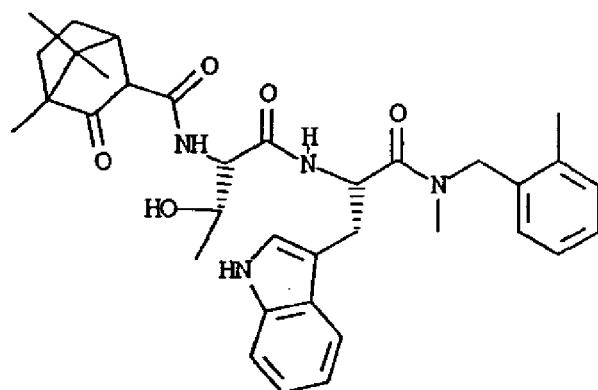
51



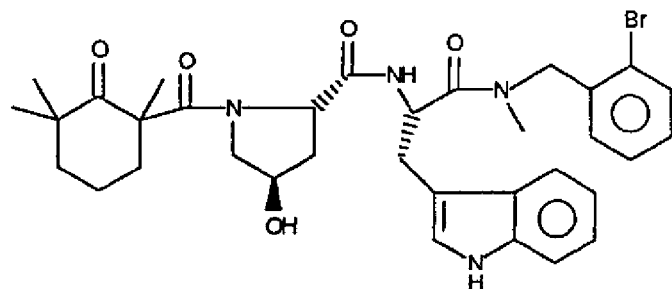
52



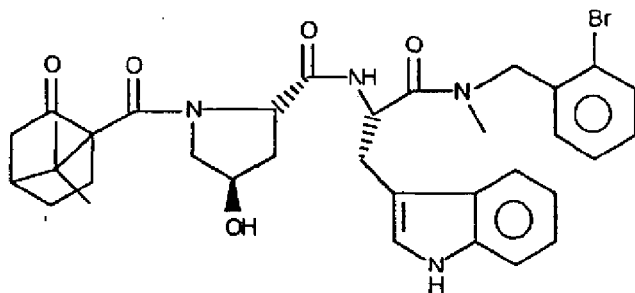
53



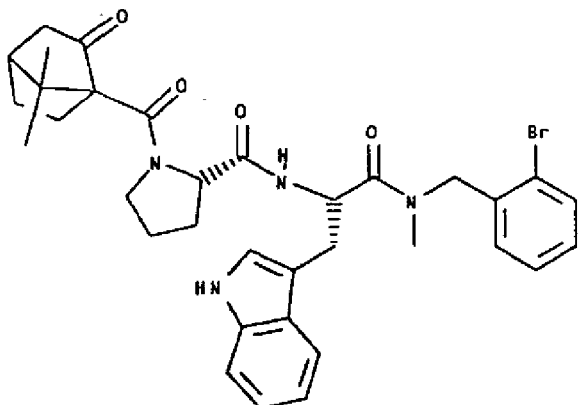
54



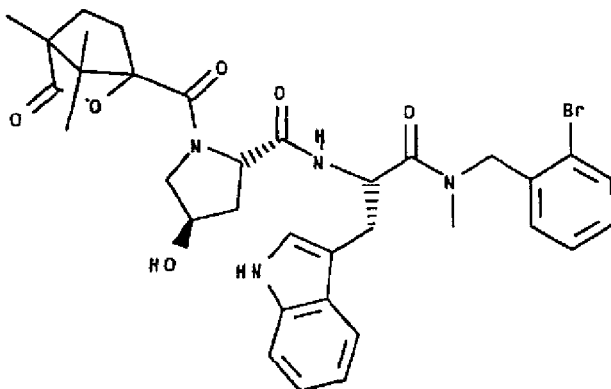
55



56



57



- 5 Spojevi prikazani formulama 56 i 57 sadrže (opet pojednostavljenim načinom prikazivanja) skupine R^1 kao u primjerima 55 odnosno 24.

Od tih spojeva, spojevima 1 do 5, 8 do 15 i 18 do 43 daje se prednost.

- 10 U prikazima gornjih formula primijenjen je način po kojem skupine $-CH_3$ nisu ispisane. Spoj 1, na primjer, kao skupine R^1-R^{11} - sadrži skupine (+)-kamforkarbonske kiseline.

- 15 Spojevi prema izumu dragocjeni su (tahikinin)-antagonisti neurokinina, koji imaju kako svojstva tvari P-antagonizma, tako također i antagonistička svojstva prema neurokininu A, odnosno neurokininu B. Oni su korisni za liječenje i za sprečavanje bolesti koje nastaju posredstvom neurokinina, kao što su bolesti dišnih puteva, npr. astma, bronhitis, rinitis, kašalj ili ispljuvak, te upalne bolesti očiju, kao primjerice konjuktivitis, upalne bolesti kože, kao primjerice dermatitis i urtikarija, upalne bolesti crijeva, kao npr. Colitis Ulcerosa ili Morbus Crohn, druge upalne bolesti kao poliartritis ili osteoartritis, te bolesna stanja (npr. migrene) i želučano-crijevne bolesti, kao nadražaj debelog crijeva i povraćanje.

- 20 Od osobitog medicinskog interesa su spojevi čije su NK_1 - i NK_2 -vrijednosti sličnog reda veličine.

Izum se stoga odnosi također i na upotrebu spojeva prema izumu kao lijekova i farmaceutskih pripravaka koji sadrže te spojeve. Primjena se ponajprije odnosi na ljude. Aplikacija spojeva prema izumu se može izvršiti intravenozno, subkutano, intramuskularno, intraperitonealno, intranazalno, inhalacijom, transdermalno, po želji iontoforezom ili pomoću sredstava za pojačavanje poznatih iz literature, te oralno.

Za parenteralnu aplikaciju spojevi formule I, ili njihove farmaceutski podnošljive soli, prevode se u otopine, suspenzije ili emulzije sa za to uobičajenim tvarima, kao što su sredstva za poboljšanje topivosti, emulgatori ili druge pomoćne tvari. Kao otapala u obzir dolaze npr.: voda, fiziološke otopine kuhinjske soli ili alkoholi, npr. etanol, propandiol ili glicerol, otopine šećera, kao otopine glukoze ili manita, ili također i mješavine različitih otapala.

Osim toga spojevi se mogu aplicirati pomoću implantanata, npr. od polilaktida, poliglikoida ili polihidroksimaslačne kiseline, odnosno intranazalnih pripravaka.

Spojevi prema izumu mogu se pripremiti po opće poznatim metodama kemije aminokiselina i peptida, pri čemu se postupno kondenziraju dotične aminokiseline, odnosno sekvence derivata peptida, karbonskih ili sulfonskih kiselina i amina, i tako dobiveni spoj izolira se u slobodnom obliku ili u obliku željene soli.

Derivati dipeptida prema izumu formule Ia



mogu se nadograditi od dijelova $\text{R}^1\text{-R}^{11}\text{OH}$, $\text{H-A}^1\text{-OH}$, $\text{H-A}^2\text{-OH}$ i $\text{HN(R}^2\text{)R}^3$, pri čemu se povezivanje sekvenci može vršiti od desnog na lijevo, od lijevog na desno ili povezivanjem jedinica $\text{R}^1\text{-R}^{11}\text{-A}^1\text{-OH}$ i $\text{H-A}^2\text{-N(R}^2\text{)R}^3$ (povezivanje fragmenata).

Spojevi prema izumu mogu se pripremiti po opće poznatim metodama kemije peptida, kao što su npr. one opisane u "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/2", ili metodom sinteze peptida u čvrstoj fazi (npr. R.C. Sheppard, Int. J. Pept. Prot. Res., 21, 118 [1983]) ili po jednako vrijednim poznatim metodama. Pri tome se postupno kondenziraju dotične aminokiseline ili djelomične sekvence aminokiselina i tako dobiveni peptidi izoliraju se u slobodnom obliku ili u obliku željene soli. Kao amino zaštitne skupine upotrebljavaju se one koje su opisane u "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 15/2", pri čemu u konvencionalnim sintezama prednost imaju benziloksikarbonilne skupine (2), a u sintezama u čvrstoj fazi prednost imaju fluorenilmetoksi-karbonilne skupine (Fmoc). Bočni lanac arginina u slučaju konvencionalne sinteze štiti se protoniranjem, a u slučaju sinteze u čvrstoj fazi upotrebljava se Mrt-skupina. Kod sinteze u čvrstoj fazi upotrebljavaju se npr. također i slijedeće aminokiseline sa zaštićenim bočnim lancem: Lys(Boc), His(Bom). Ser(tBu) i Asp(tBu). Naročiti uvjeti sinteze mogu se naći u slijedećim primjerima.

Za sintezu spojeva opće formule I, prema sintezi u čvrstoj fazi, sintetiziraju se najprije dipeptidne karbonske kiseline, koje se u otopini kemijski pretvaraju u dipeptidamide. Kao uporišne skupine prikladne su slijedeće:

- 1) Benzilester (G. Barang, R.B. Merrifield, Peptides 2, 1 (1980) Eds. E. Gross, J. Meienhofer, Academic Press, New York),
- 2) PAM-Anker (R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1966)),
- 3) Wang-Anker (S.-S. Wang, J. Am. Chem. Soc. 95, 1328 (1973)),
- 4) SASRIN-Anker (M. Mergler, R. Tanner, J. Gostuli, P. Grogg, Tetrah. Lett. 29, 4005 (1988)).

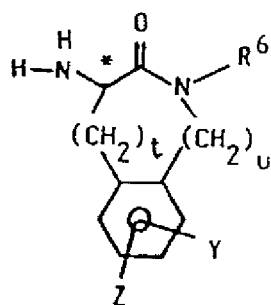
Za pripremanje spojeva formule Ib



međusobno se povezuju komponente $\text{R}^1\text{-R}^{11}\text{OH}$, aminokiselina $\text{H-A}^1\text{-OH}$ i amin H-R^5 . Može se proizvoljno najprije kiselina $\text{R}^1\text{-R}^{11}\text{OH}$ povezati s prikladno zaštićenim oblikom $\text{H-A}^1\text{-OH}$ i nakon odcjepljenja zaštitne skupine kondenzirati s aminom H-R^5 , ili se može najprije prikladno zaštićena aminokiselina $\text{H-A}^1\text{-OH}$ kemijski pretvoriti s H-R^5 i nakon deprotekcije taj proizvod se povezuje s $\text{R}^1\text{-R}^{11}\text{OH}$.

Osnovno tijelo amina H-R^5 prema izumu može se dobiti samim po sebi poznatim postupkom:

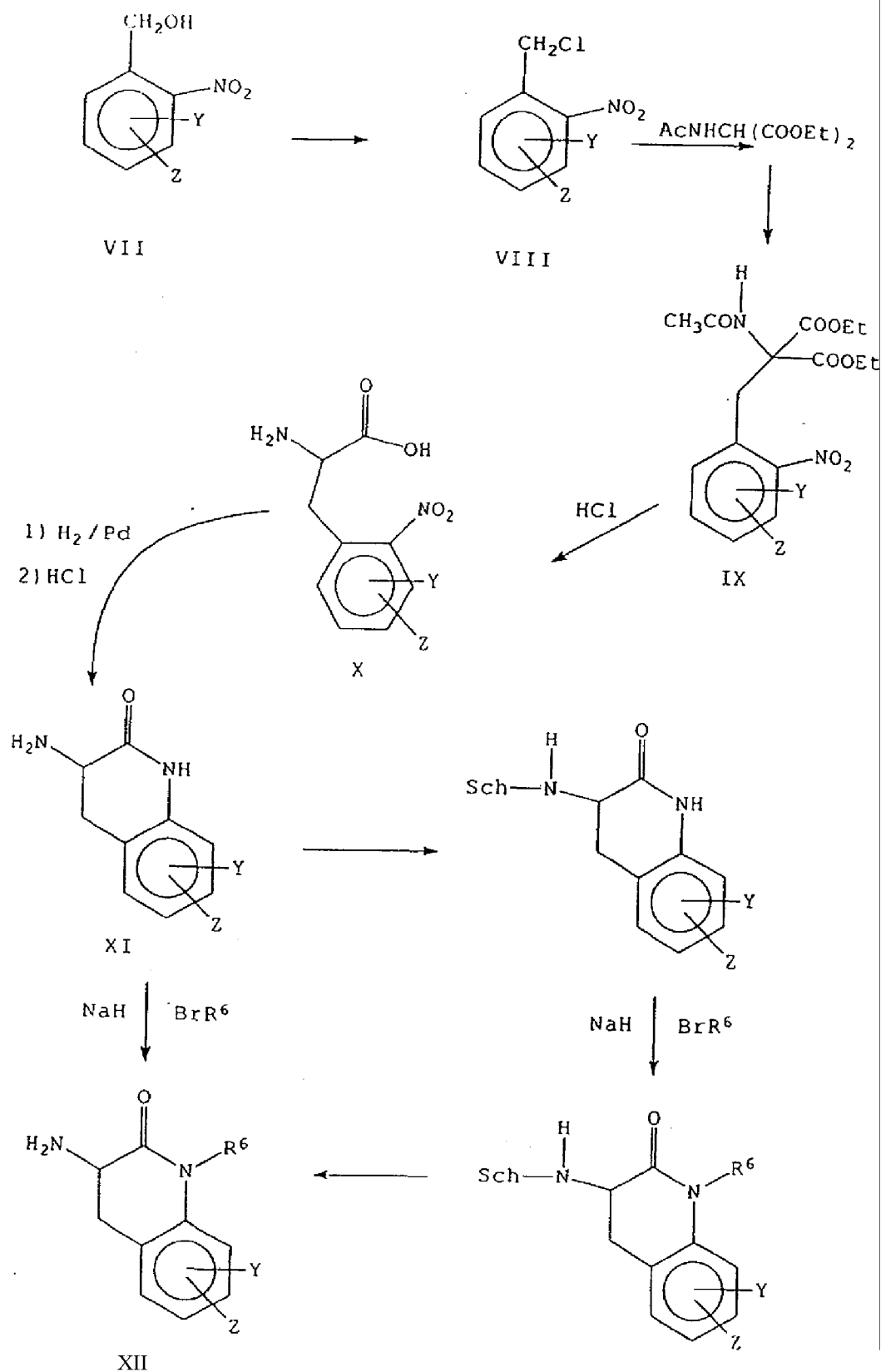
U slučaju da H-R^5 je



IIa

5 sa $t=1$ i $u=0$, a R^6 , Y i Z su kao gore definirani, proizvodnja se vrši po poznatim postupcima kao što su oni opisani u A.L Davis et.al., J. Med. Chem. 18, 752 (1975) ili H. Merz, DE 38 23 576 (C.A. 114 (21), 207 052 m). Uvođenje ostatka R^6 u spoj opće formule XI vrši se kemijskom pretvorbom s NaH i BrR^6 . Ta kemijska pretvorba može se provesti sa ili bez upotrebe zaštitne skupine (Sch) na eksocikličkom N.

Ta proizvodnja može se prikazati pomoću slijedeće sheme reakcija:



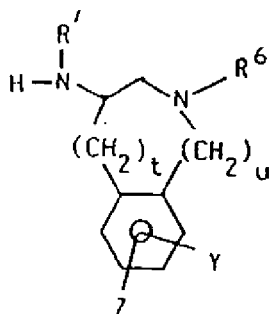
Prikladne zaštitne skupine (Sch) su zaštitne skupine postojane prema bazama, kao primjerice Boc-skupine.

5

Za proizvodnju spojeva opće formule XI reducira se spoj opće formule X sa zatvaranjem prstena (npr. analogno postupku koji su opisali A.L. Davis et al. (J. Med. Chem. 9, 826 (1966)) pomoću Mohrovog Pd).

Spoj X može se proizvesti od odgovarajuće supstituiranog 1-nitrobenzilalkohola (VII) preko međustupnjeva VIII i IX (halogeniranjem npr. sa SOCl_2 i konačno kemijskom pretvorbom s dietilesterom acetamidmalonske kiseline prema J. Med. Chem. 9, 828 (1966)).

5 Amin H-R⁵ opće formule IIb

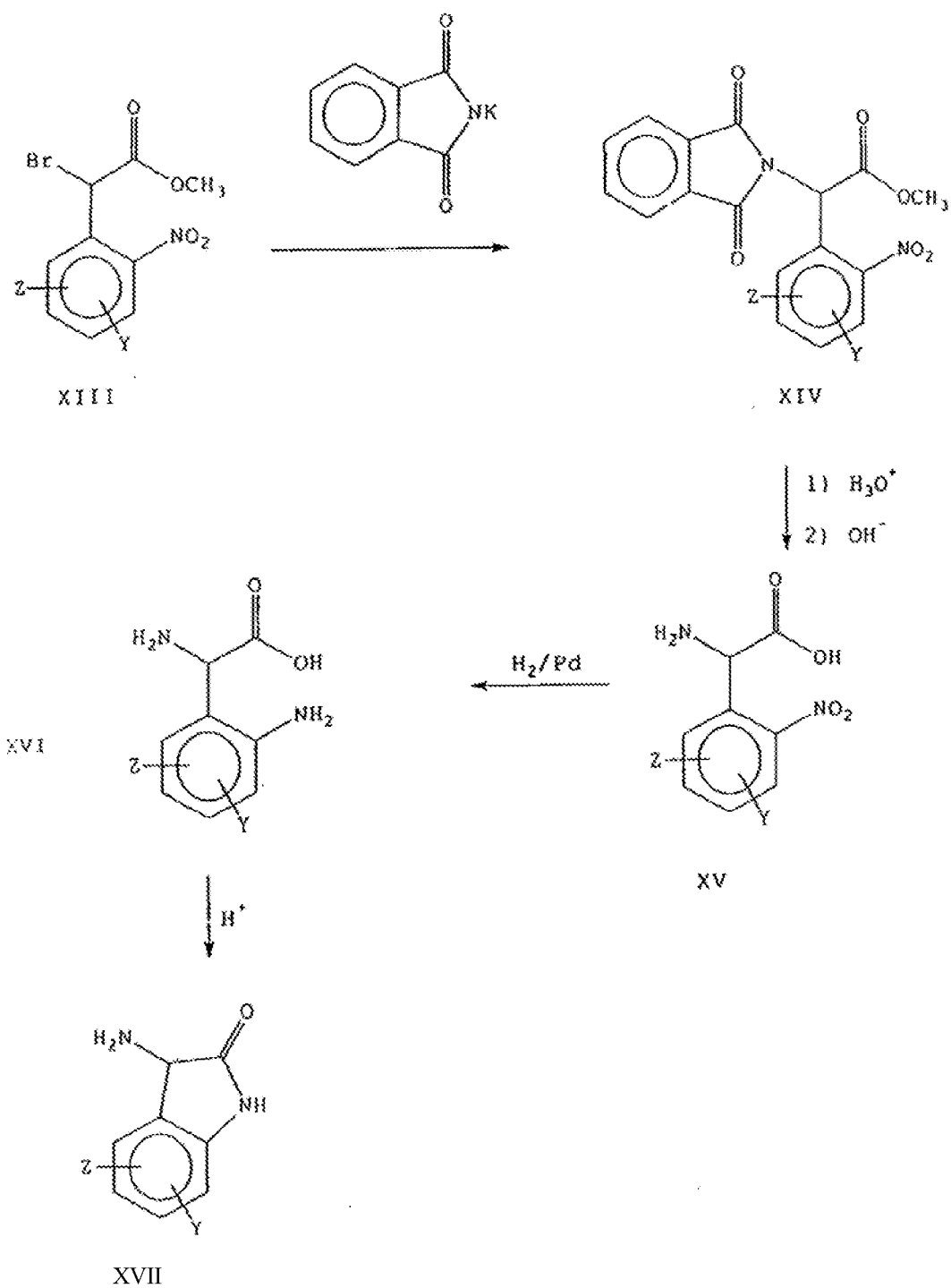


IIb

u kojoj $t=1$ i $u=0$, a R^6 , Y i Z su kao oni gore definirani za formulu IIa, može se proizvesti redukcijom odgovarajućeg spoja IIa pomoću npr. LiAlH_4 .

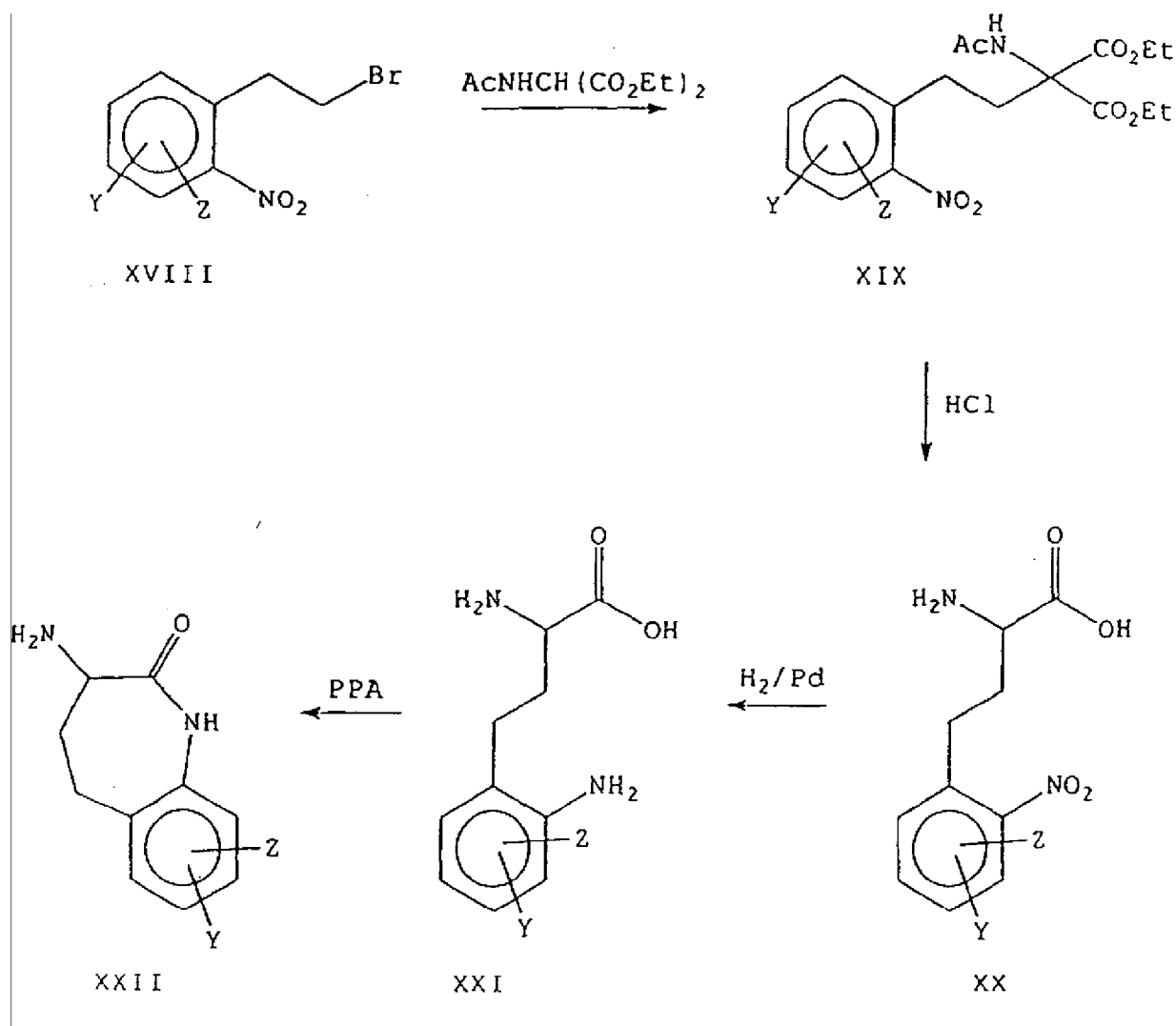
10

Za pripremanje spoja IIa, u kojem je $t=u=0$, a R^6 , Y i Z su kao gore definirani, prikladan je postupak prema A.L. Davis et al., J. Med. Chem. 16, 1043 (1973). Pri tome se, polazeći od metil estera α -brom-o-nitrofenilactone kiseline, uvodi ftalimidnu skupinu, a nakon odcjepljenja zaštitnih skupina i redukcije nitroskupine, ciklizira se u (supstituirani ili nesupstituirani) 3-amino-2-indolinon:



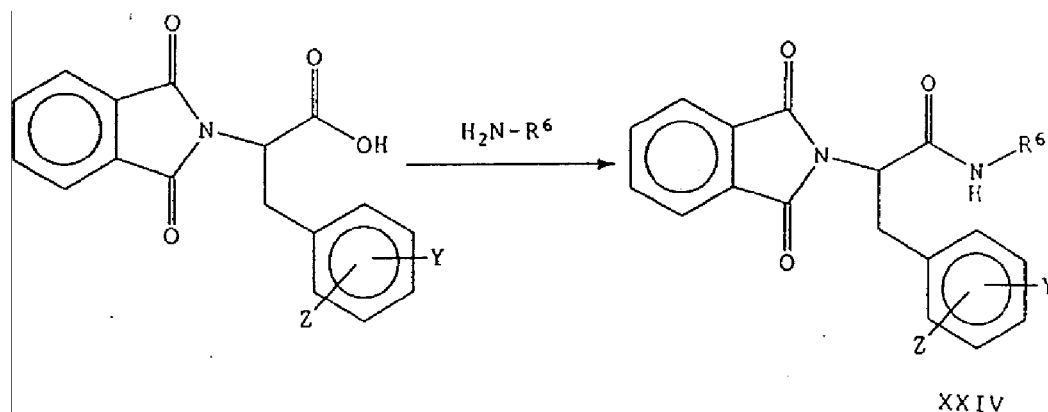
5 Uvođenje R^6 i redukcija u analogan spoj opće formule IIb može se provesti kao što je gore navedeno.

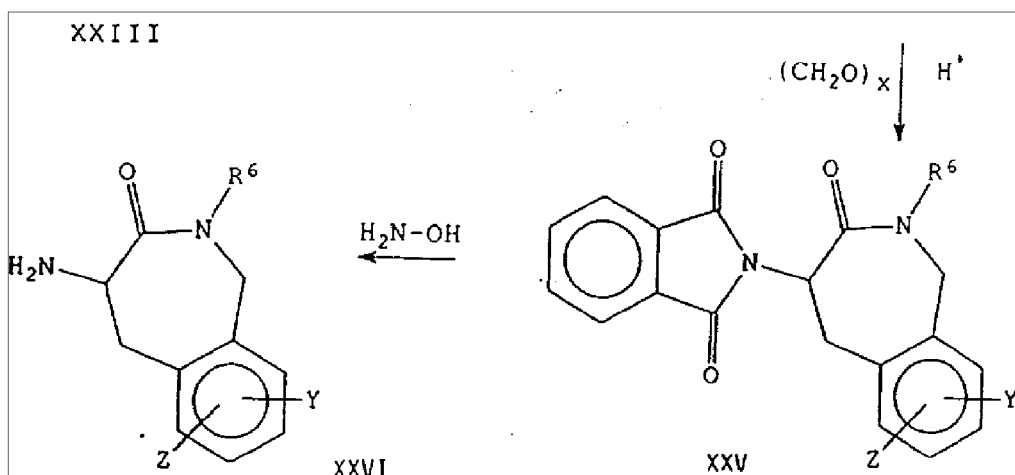
Pripremanje spoja IIa sa $t=2$, $u=0$, u kojem R^6 , Y i Z su kao gore definirani, može se prikazati slijedećom shemom reakcija:



Uvođenje R^6 , uz redukciju u analogan spoj IIb, može se izvršiti kao što je gore navedeno.

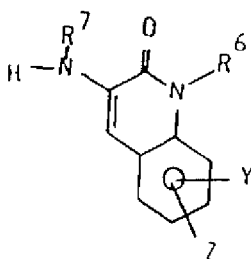
- 5 U toj proizvodnji odgovarajuće supstituirani 2-(2-nitrofenil)-etilbromid (XVIII) može se kemijski pretvoriti, analogno gore opisanom postupku s dietilesterom acetamidomalonske kiseline, u spoj XIX i nakon toga u XX. Redukcija spoja XX u spoj XXI može se izvršiti npr. pomoću vodika u prisutnosti Morhoveg paladija u otopini od MeOH i vode pod pritiskom. Zatvaranje prstena, za stvaranje spoja XXII, može se izvršiti pomoću polifosforne kiseline uz miješanje i zagrijavanje.
- 10 Proizvodnja spoja IIa sa $t=u=0$, u kojem R^6 , Y i Z su kao gore definirani, može se izvršiti na slijedeći način: Nesupstituirani ili supstituirani ftaloil-fenilalanin povezuje se s aminom $\text{H}_2\text{N-R}^6$ i konačno se ciklizira jednom vrstom Pictet-Spenglerove reakcije s formaldehidom. Na kraju se odcjepljuje ftaloilna skupina, npr. obradom s hidroksilaminom:





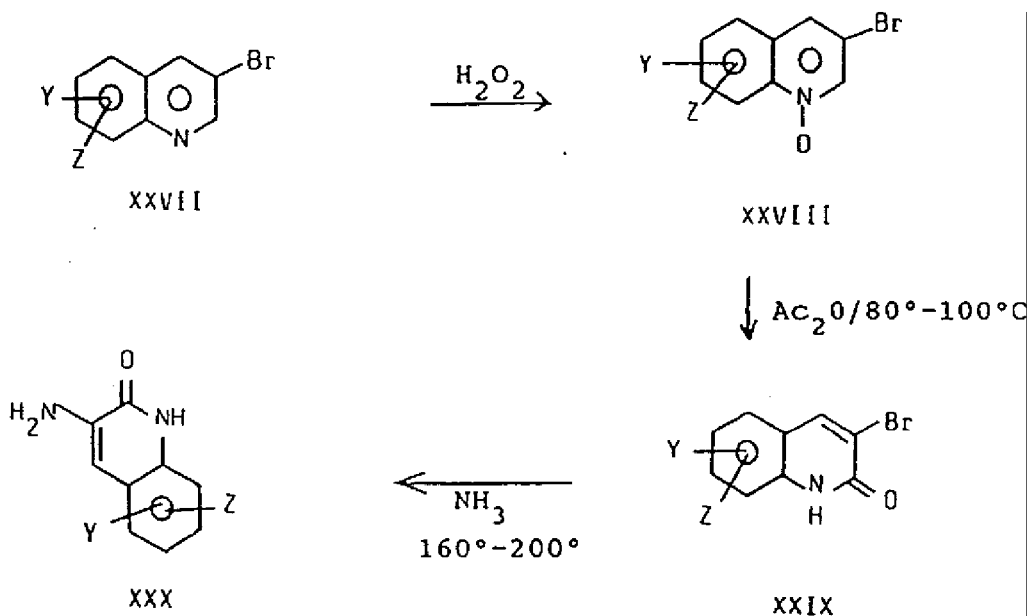
Redukcija u analogan spoj opće formule IIb može se provesti kao što je gore navedeno.

- 5 Pripremanje amina HR⁵ opće formule IIIa



u kojem R⁶, Y i Z su kao gore definirani, može se izvršiti prema G-Leclercu et al., J. Med. Chem. 29, 2427 (1986). U tu svrhu, supstituirani ili nesupstituirani, 3-bromkinolin najprije se prevodi u N-oksid, zatim se premješta u kinolin-2-on i na kraju se uvodi amino skupinu s amonijakom pod pritiskom (u plinskoj boci):

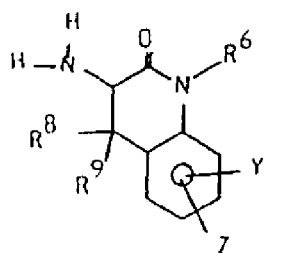
10



Uvođenje supstituenta R⁶ može se izvršiti kao što je gore opisano za spoj IIa.

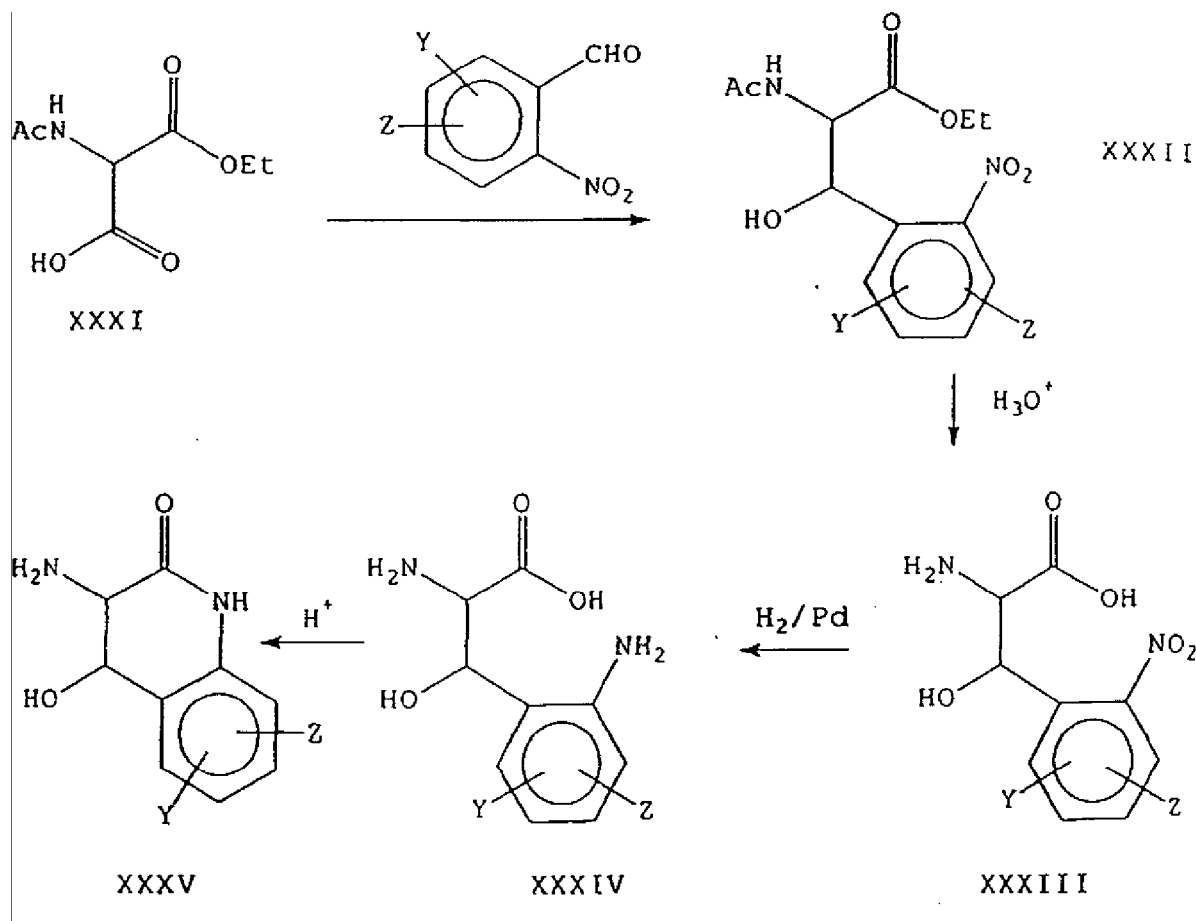
15

Pripremanje spoja HR⁵ opće formule Iva



IVa

u kojoj R^6 je kao gore definirani, a R^8 predstavlja hidroksi, i R^9 je vodik, može se izvršiti prema R. Weichertu, Arkiv Kemi 25, 231 (1966). Pri tome se monoetilester acetaminomalonske kiseline kemijski pretvara sa supstituiranim ili nesupstituiranim 2-nitrobenzaldehydom, zatim se hidrolizira, nitro skupinu se reducira i na kraju se ciklizira:



Uvođenje R^6 vrši se kao što je gore opisano.

10 Za proizvodnju spoja IVa, u kojem R^9 je (C_1-C_5) -alkoksi, fenil- (C_1-C_5) -alkiloksi, naftil- (C_1-C_5) -alkiloksi ili (C_1-C_4) -alkilkarbonil ili u kojem R^8 i R^9 zajedno predstavljaju kisik ili $-OCH_2CH_2O-$, gore navedeni spoj IVa, u kojem R^8 predstavlja vodik, a R^6 je hidroksi, može se kemijski pretvoriti kako slijedi:

- 15 a) za pripremanje spoja IVa, u kojem R^9 je alkiloksi, fenil- ili naftilalkiloksi: eterificiranje po VWilliamsonu;
- b) za pripremanje spoja IVa, u kojem R^9 je alkilkarbonil: kemijska pretvorba s odgovarajućim kiselinским anhidridom;
- c) za pripremanje spoja IVa, u kojem R^8 i R^9 zajedno predstavljaju kisik: oksidacija po Oppenaueru;
- d) za pripremanje spoja IVa, u kojem R^8 i R^9 zajedno predstavljaju $-OCH_2CH_2O-$: kemijska pretvorba ketonskog spoja dobivenog prema c) s etilenglikolom.

20

Za pripremanje amina opće formule $H-R^5$, u kojem R^7 je alkil, alkiliraju se spojevi općih formula IIa, IIb, IIIa i IVa. To alkiliranje može se izvršiti tako da se eksociklički N najprije zaštiti s npr. trifluoracetilom, zatim se provede alkiliranje s npr. alkilbromidom i nakon toga se zaštitne skupine odcijepi pomoću npr. hidrolize.

Farmaceutski pripravci:Injekcijska otopina

200 mg aktivne tvari*

1,2 mg monokalijdihidrogenfosfata = KH_2PO_4

0,2 mg dinatrijhidrogenfosfata =

 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

}

pufer

5

94 mg natrij klorida

ili

520 mg glukoze

4 mg albumina

q.s. natrijeve lužine

q.s. solne kiseline

ad 10 ml vode za injekcijsku namjenu.

}

(izotonicni)

(zaštita proteaze)

}

ad pH 6

Injekcijska otopina

10 200 mg aktivne tvari*

94 mg natrij klorida

ili

520 mg glukoze

4 mg albumina

q.s. natrijeve lužine

q.s. solne kiseline

ad 10 ml vode za injekcijsku namjenu.

}

ad pH 9

15

Liofilizat

20 200 mg aktivne tvari*

520 mg manita (izotonič/sredstvo za tvorbu okvira)

4 mg albumina

Otapalo 1 za liofilizat:

25 10 ml vode za injekcijsku namjenu.

Otapalo 2 za liofilizat:

20 mg Polysorbata[®] 80 = Tween[®] 80

(površinski aktivna tvar)

30 10 ml vode za injekcijsku namjenu.

*Aktivna tvar: spojevi prema izumu, npr. onaj iz primjera 1

ili 201.

35

Doza za čovjeka od 67 kg: 1 do 500 mg.

Primjer 1

40 terc.-butiloksikarbonil-(2S)-2-naftilalanil-(2-metoksi-fenin)piperazid (I)

3,15 g terc.-butiloksikarbonil-L-2-naftilalanina i 1,8 g N,N'-karbonildiimidazola miješa se 2,5 sata u 100 ml THF-a. Doda se 1,93 g 1-(2-metoksifenil)piperazina, miješa se 12 sati pri sobnoj temperaturi i zatim se THF ukloni destilacijom u vakuumu. Nakon preuzimanja u 100 ml octenog estera ekstrahira se s 10%-tnom otopinom KHCO_3 i vodom, faza octenog estera osuši se iznad Na_2SO_4 i zgusne se u vakuumu. 4,9 g, bezbojno ulje.

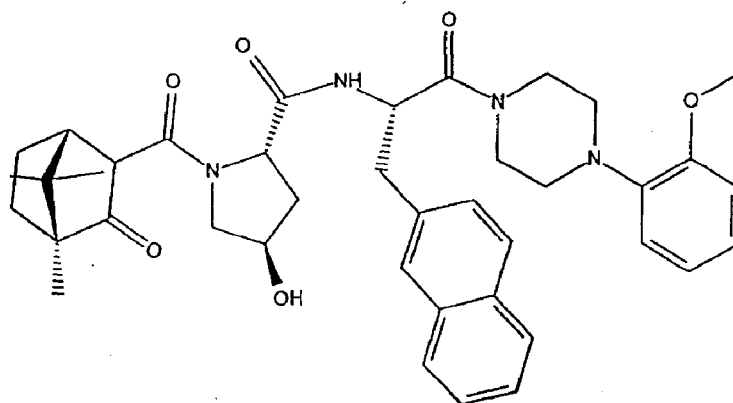
45

terc.-butiloksikarbonil-(2S,4R)-4-hidroksiprolil-(2S)-2-naftilalanil-(2-metoksifenil)piperazid (II)

4,9 g spoja I miješa se u 50 ml trifluorooctene kiseline/diklormetana (1:1) 45 minuta pri sobnoj temperaturi. Otopina se ispari u vakuumu, ostatak se otopi u octenom esteru i ekstrahira po dva puta s 10%-tnom otopinom KHCO_3 i vodom. Faza octenog estera se osuši i ispari. Uljasti ostatak otopi se u 50 ml DMF/diklormetanu (1:1) i pomiješa s 2,3 g

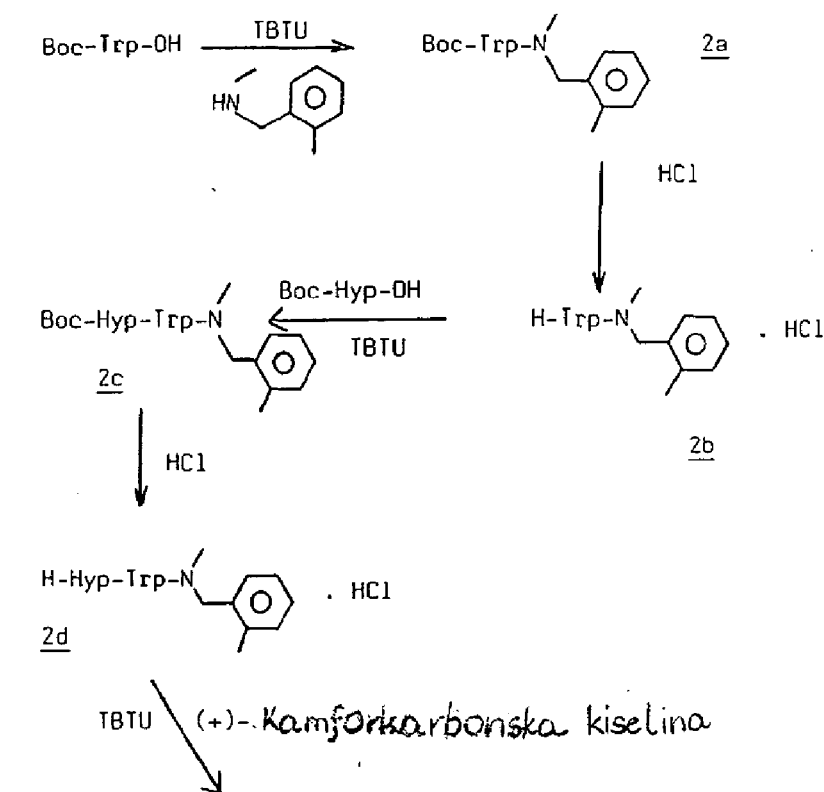
5,4 g, žuto ulje (90% teorijskog).

(+)-kamfor-3-karbonil-(2S,4R)-4-hidroksiprolil(2S)-2-naftilalanil-(2-metoksifenil)piperazid



0,6 g spoja II miješa se sa 20 ml trifluorooctene kiseline/diklormetana (1:1) 45 minuta pri sobnoj temperaturi, ispari i preuzme u octeni ester, ekstrahira s 10%-tnom otopinom KHCO_3 i vodom, osuši i ispari. Ostatak se preuzme u 40 ml DMF/diklormetana (1:1), pomiješa s 0,2 g (+)-kamfor-3-karbonske kiseline, 0,16 g 1-hidroksibenzotriazola, 1 ml diizopropiletilamina i 0,38 g tetrametiluronijtetrafluoroborata i miješa 12 sati pri sobnoj temperaturi. Nakon zgušnjavanja preuzme se u octeni ester, ekstrahira se dva puta sa po 10%-tnom otopinom KHCO_3 i vodom, osuši i ispari. Hidroklorid se istaloži pomoću eterske HCl .

310 mg (45% teorijskog).

Primjer 25 Pripremanje spoja **2a**:

7,0 g Boc-L-triptofana (23 mola) i 3,1 g n-metil-(o-metilbenzil)-amina (23 mM) otopi se u 200 ml DMF-a, pomiješa sa 7,75 g TBTU-a (24 mM) i dodatkom od nekoliko kapi trietilamina namjesti se pH na pribl. 8. Nakon 24 sata pri sobnoj temperaturi zgusne se u vakuumu za sušenje, ostatak se preuzme u 300 ml octenog estera, protrese 3 x sa po 150 ml 0,5 n HCl i ekstrahira se 3 x sa po 150 ml otopine NaHCO₃. Faza u octenom esteru osuši se pomoću MgSO₄, filtrira se i zgusne do suhog, pri čemu se dobije 7,4 g spoja **2a** kao čvrste tvari boje slonovače. Talište: 70-84°C. $[\mu]^{20}_D = +34,3^\circ(\text{MeOH})$.

Pripremanje **2b**:

15 6,8 g spoja **2a** (16 mM) pomiješa se s 200 ml 4 n HCl u dioksanu i miješa 1 sat pri sobnoj temperaturi. Reakcijska otopina zgusne se do suhog, ostatak se pomiješa s eterom, odsisa, ispere s eterom i osuši u egzikatoru. Dobije se 6,47 g hidroklorida **2b** kao ružičastog praha.

Pripremanje spoja 2c:

4,5 g spoja 2b (12,6 mM) i 2,91 g Boc-(2S,4R)-hidroprolina otopi se u 120 ml DMF-a, pomiješa sa 4,3 g TBTU-a (13,4 mM) i nakon dodatka TEA namjesti se pH-vrijednost na približno 8. Nakon 24 sata miješanja pri sobnoj temperaturi zgusne se do suhog, preuzme u 400 ml octenog estera, ekstrahira se 3 x sa po 200 ml 0,5 n HCl i 3 x sa po 200 ml 1 n otopinom NaHCO₃ i organska faza se osuši se iznad MgSO₄, filtrira se i zgusne. Dobije se 6,33 g spoja 2c kao bež obojene čvrste tvari.

Pripremanje spoja 2d:

Odcijepi se Boc-zaštitne skupine kao što je opisano kod pripremanja spoja 2b. Pri tome se dobije 4,7 g hidroklorida 2d kao bež obojenog praha.

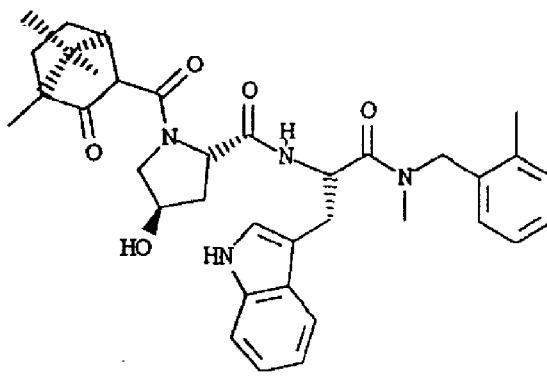
Pripremanje spoja 2e:

1,2 g spoja 2d (2,55 mM) i 0,5 g (+)-kamforkarbonske kiseline (2,55 mM) sjedini se sa 30 ml CH₂Cl₂ i 0,9 g TBTU (2,8 mM), dodatkom TEA namjesti se pH na 8 i miješa se 24 sata pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu zgusne se do suhog i ostatak se kromatografira preko silika gela pomoću CH₂Cl₂/MeOH = 9:1 kao eluenta. Sjedinjene frakcije se zgusnu, pri čemu se dobije 0,49 g spoja 2e kao bež obojene čvrste tvari. Talište: 55-64°C. [α]_D²⁰ = -21,4° (MeOH).

Primjer 3

Spoj 2d

TBTU (-)-kamforkarbonska kiselina



Sinteza spoja 2d vrši se kao u primjeru 2.

0,63 g spoja 2d (1,34 mmola) i 0,26 g (-)-kamforkarbonske kiseline otopi se u 25 ml DMF-a, pH-vrijednost namjesti se dodatkom 0,38 ml TEA-a na 8, i doda se 0,48 g TBTU-a. Smjesu se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi, i zatim se zgusne na rotacijskom uređaju za isparavanje. Ostatak se otopi u octenom esteru i kromatografira preko silika gela s octenim esterom kao protočnim sredstvom. Pri tome dobije se gornji spoj kao bijela čvrsta tvar. Iskorištenje: 0,46 g. Talište: 125-144°C; [α]_D²⁰ = -81,9° (MeOH).

Analogno se mogu pripremiti ostali spojevi ovog izuma, na primjer dalje gore navedeni spojevi 1 do 53.

Prikaz fizikalnih podataka spojeva 1 do 56.

Spoj	Talište [°C]	
1	159-164	
2	55-64	
3	138-148	
4	148-152	
5	160-170	raspad
6	178-184	
7	140-145	
8	145-155	

9	245-250	
10	182-186	
11	120-128	
12	165-176	raspad
13	175-180	
14	200-215	
15	140-144	raspad
16	141-145	
17	155-160	
18	160-165	
19	130-135	raspad
20	143-147	raspad
21	163-167	
22	194-197	
23	125-129	raspad
24	140-148	
25	čvrsto ulje	
26	138-146	
27	72-76	
28	132-138	
34	125-144	
42	139-143	
43	124	
44	134-136	
45	111-118	
46	120-142	
47	120-140	
48	108-110	
55	132-136	
56	118-123	

PATENTNI ZAHTEVI

1. Derivat aminokiseline opće formule I



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, da

R^1 predstavlja zasićen ili djelomično zasićen šesteročlani prsten, koji se sastoji od 6 C-atoma ili 5 C-atoma i po jednog O- ili N-atoma, koji u položaju 2 ili položaju 3 nosi funkcionalnu skupinu s kisikom za R^{11} , a koja je =O, -OH ili -O-(C₁-C₄-alkil),

pri čemu prsten dodatno može imati mostove -CH₂-, -C(CH₃)₂-, -C(C₂H₅)₂- ili -CH₂-CH₂-,

ili dodatno uz taj most može imati vezu između dva nesusjedna C-atoma,

i tako nepremošten ili premošten prsten može dodatno biti supstituiran s 1 do 5 (C₁-C₃)-alkilne skupine;

R^{11} predstavlja -C(O)-, -CH₂-C(O)-, -SO₂- ili -CH₂-SO₂-;

A^1 predstavlja D- ili L-alanin (Ala), D- ili L-valin (Val), D- ili L-leucin (Leu), D- ili L-izoleucin (Ile), D- ili L-serin (Ser), D- ili L-treonin (Thr), D- ili L-allo-treonin, D- ili L-cistein (Cys), D- ili L-metionin (Met), D- ili L-fenilalanin (Phe), D- ili L-triptofan (Trp), N-formil zaštićeni Trp, D- ili L-tirozin (Tyr), D- ili L-prolin (Pro), D- ili L-didehidroprolin (ΔPro), kao primjerice 3,4-didehidroprolin (Δ(3,4)-Pro), D- ili L-hidroksiprolin (Pro(OH)) kao primjerice 3-hidroksiprolin (Pro(3OH)) i 4-hidroksiprolin (Pro(4OH)), D- ili L-azetidin-2-karbonsku kiselinu (Azt), D- ili L-tioprolin (Tpr), D- ili L-aminoprolin (Pro(NH₂)), kao primjerice 3-aminoprolin (Pro(3NH₂)) i 4-aminoprolin (Pro(4NH₂)), D- ili L-pirolglutaminsku kiselinu (pGlu), D- ili L-2-amino-izomaslačnu kiselinu (Aib), D- ili L-2,3-diaminopropionsku kiselinu, D- ili L-2,4-diaminomaslačnu kiselinu, D- ili L-glutaminska kiselina

(Glu), D- ili L-asparaginsku kiselinu (Asp), D- ili L-glutamin (Gln), D- ili L-asparagin (Asn), D- ili L-lizin (Lys), D- ili L-arginin (Arg), D- ili L-histidin (His), D- ili L-ornitin (Orn), D- ili L-hidroksipiperidin-karbonsku kiselinu kao primjerice 5-hidroksipiperidin-2-karbonsku kiselinu, D- ili L-merkaptoprolin (Pro(SH)) kao primjerice 3-merkaptoprolin (Pro(3SH)) i 4-merkaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O2) ili Met(O2), i njihove geometrijske izomere, pri čemu postojeće hidroksi ili amino skupine mogu biti zaštićene s uobičajenim zaštitnim skupinama (npr. acilnom, karbamoilnom ili aralkilnom, osobito benzilnom);

B predstavlja skupinu $-A^2-NR^2R^3$ - ili skupinu $-R^5$;

A^2 je lipofilna α -aminokiselina, koja sadrži jednu fenilnu, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituiranu fenilnu, heteroalilnu, cikloheksilnu ili ciklopentilnu skupinu, naftilnu skupinu ili mono- ili di- D_{1-3} -alkilamino skupinu, i ta prstenasta skupina, odnosno amino skupina, odvojena je s jednočlanim do osmeročlanim lancem od glavnog dijela aminokiselina, (pri čemu supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, su halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, cijano ili 1-pirolidinil i pri čemu u jednočlanom do osmeročlanom lancu članovi lanca mogu biti

$-CHR^4$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ i/ili $-NR^4$ -, koji su raspoređeni tako da se dobije jedna od slijedeće tri vrste lanaca:

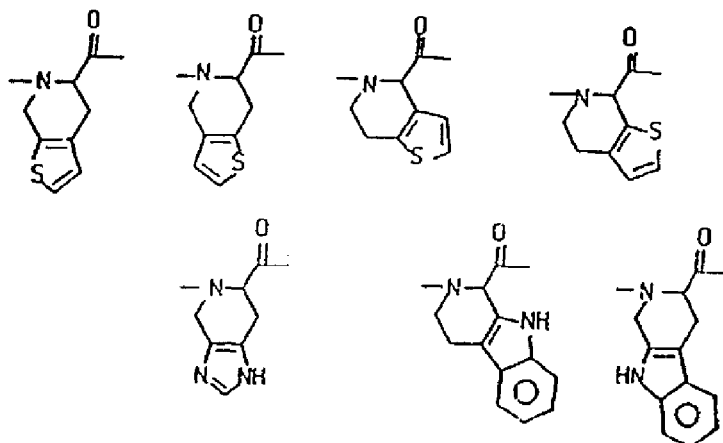
$-(CHR^4)_{1-8}$,

$-(CHR^4)_{0-p}-G^1-(CHR^4)_{0-q}-$,
 $-(CHR^4)_{1-p}-G^2-(CHR^4)_{0-q}-$,

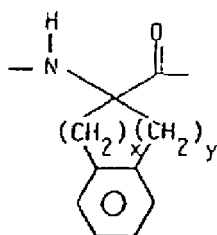
gdje G^1 je $-C(O)O-$ ili $-C(O)-NR^4$, G^2 je $-O-$, $-S-$, $-NR^4-C(O)-O-$, $NR^4-C(O)-$, $NR^4-C(O)-NR^4$ ili $-O-C(O)-NR^4$

a p i q su cijeli brojevi od 1 do 6, koji se odabiru tako da je ukupan broj članova lanca 1 do 8, i

R^4 predstavlja vodik, alkil, aril ili aralkil, pri čemu aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, su halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil ili cijano; a alkilna skupina ima 1 do 3 ugljikova atoma; (pri čemu, kad lanac ima više od jedne $-CHR^4$ skupine, samo u jednoj od tih $-CHR^4$ skupina R^4 može biti alkil, aril ili aralkil) ili A^2 je Leu, Ile, Nle, Val, Met ili jedna od skupina

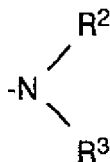


i

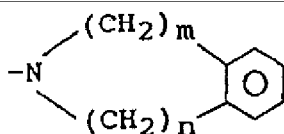


(gdje su x i y, međusobno neovisno, 1 ili 2);

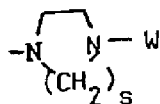
R^2 i R^3 , međusobno neovisno, predstavljaju alkil, arilalkil, heteroaril ili hidroksi (gdje aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, jesu halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, alkiltio, hidroksi, nitro, trifluormetoksi, dialkilamino ili cijano, ili su 2 susjedna položaja fenilne skupine povezana pomoću $-O-(CH_2)_i$ ili $2-0-$; heteroaril predstavlja indolil, piridil, pirolil, imidazolil ili tienil; a alkilna, odnosno alkoksilna skupina ima 1 do 3 ugljikova atoma), ili skupina



predstavlja prsten opće formule

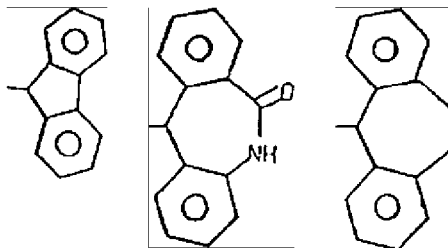


ili

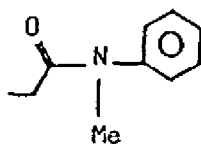


u kojoj m i n jesu 0, 1, 2 ili 3, pri čemu njihov zbroj daje 2, 3, 4 ili 5, s je 2 ili 3,

W predstavlja skupinu

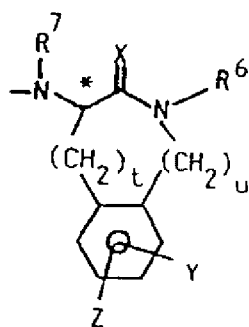


$(CH_2)_{0-2}$ -aril, $CH(aril)_2$, ciklopentil, $(CH_2)_{0-2}$ -cikloheksil, piridil ili



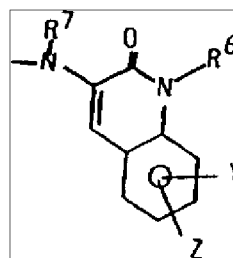
(gdje aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, predstavljaju halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, cijano, hidroksi, nitro, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$ ili alkiltio ili su 2 susjedna položaja fenilne skupine povezana pomoću $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, a alkil ima 1 do 3 ugljikova atoma);

R^5 predstavlja amin formule



II

ili



III

gdje

R^6 predstavlja aralkil, diarilalkil (u tim skupinama aril je fenil ili naftil, a alkil je (C_1-C_5) -alkil)), heteroaril- (C_1-C_5) -alkil (u kojem heteroaril je 2-, 3- ili 4-piridil ili 2- ili 3-tienil), fenilamino- (C_1-C_5) -alkil, naftilamino- (C_1-C_5) -alkil ili N-fenilalkilpiperidinil (gdje su navedene fenilne skupine nesupstituirane ili imaju 1, 2 ili 3 supstituenta, koji su, međusobno neovisno, (C_1-C_5) -alkil, ponajprije metil, (C_1-C_5) -alkoksi, ponajprije metoksi, dimetilamin, halogen, trifluormetil, -CN ili OCF_3);

R^7 predstavlja vodik ili (C_1-C_5) -alkil;

X predstavlja O ili H_2 ;

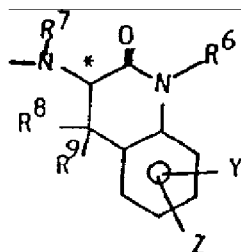
Y i Z, međusobno neovisno, predstavljaju vodik,

(C_1-C_5) -alkil, (C_1-C_5) -alkoksi, benziloksi (gdje je fenilna skupina nesupstituirana ili ima 1, 2 ili 3 supstituenta, koji su međusobno neovisno (C_1-C_5) -alkil, ponajprije metil, (C_1-C_5) -alkoksi, ponajprije metoksi, dimetilamin, halogen, trifluormetil, -CN ili OCF_3), OCF_3 , halogen, CF_3 , CN, CH_2NH_2 , $CONH_2$, $N-(C_1-C_5-alkil)_2$, $NH-(C_1-C_4)$ -alkilkarbonil, $N-(C_1-C_5-alkil)-N-(C_1-C_4)$ -alkilkarbonil, NH_2 ili $NH-(C_1-C_5)$ -alkil, ili kad Y i Z stoje međusobno vicinalno, oni zajedno predstavljaju $-OCH_2O-$, OCH_2CH_2O- ili $(CH)_4$;

t i u imaju slijedeća značenja:

- (a) t i u su nula,
- (b) t je jedan, a u je nula,
- (c) t i u su jedan,
- (d) t je dva, a u je nula;

a kad t je jedan i u je nula, R^5 također predstavlja amin formule IV



IV

gdje

R^6 , R^7 , Y i Z imaju gore navedena značenja, a

R^8 predstavlja vodik i R^9 predstavlja hidroksi, (C_1-C_5) -alkoksi, fenil- (C_1-C_5) -alkiloksi, naftil- (C_1-C_5) -alkiloksi ili (C_1-C_4) -alkilkarbonil, ili gdje

R^8 i R^9 zajedno predstavljaju kisik ili $-OCH_2CH_2O-$; a kiralnost na C^* može značiti R ili S.

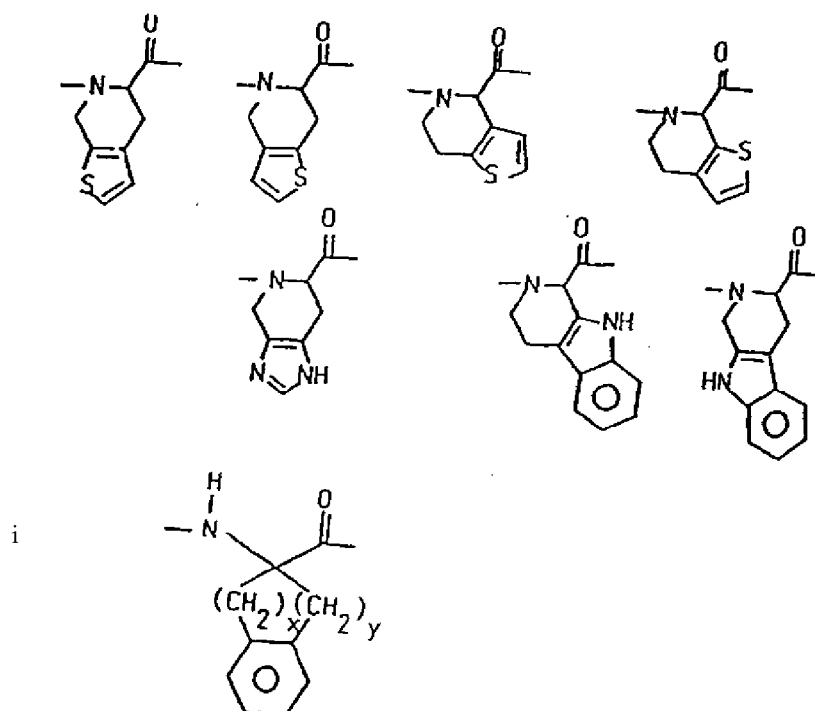
2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da

R^1 i R^{11} su kao oni definirani u zahtjevu 1,

A^1 predstavlja D- ili L-alanin (Ala), D- ili L-valin (Val), D- ili L-leucin (Leu), D- ili L-izoleucin (Ile), D- ili L-serin (Ser), D- ili L-treonin (Thr), D- ili L-allo-treonin, D- ili L-cistein (Cys), D- ili L-metionin (Met), D- ili L-fenilalanin (Phe), D- ili L-triptofan (Trp), N-formil zaštićeni Trp, D- ili L-tirozin (Tyr), D- ili L-prolin (Pro), D- ili L-didehidroprolin (Δ Pro), kao primjerice 3,4-didehidroprolin ($\Delta(3,4)$ -Pro), D- ili L-hidroksiprolin (Pro(OH)), kao primjerice 3-hidroksiprolin (Pro(3OH)) i 4-hidroksiprolin (Pro(4OH)), D- ili L-azetidin-2-karbonsku kiselinu (Azt), D- ili L-tioprolin (Tpr), D- ili L-aminoprolin (Pro(NH_2)), kao primjerice 3-aminoprolin (Pro(3 NH_2)) i 4-aminoprolin (Pro(4 NH_2)), D- ili L-pirolglutaminsku kiselinu (pGlu), D- ili L-2-amino-izomaslačnu kiselinu (Aib), D- ili L-2,3-diaminopropionsku kiselinu, D- ili L-2,4-diamino-maslačnu kiselinu, D- ili L-glutaminsku kiselinu (Glu), D- ili L-asparaginsku kiselinu (Asp), D- ili L-glutamin (Gln), D- ili L-asparagin (Asn), D- ili L-lizin (Lys), D- ili L-arginin (Arg), D- ili L-histidin (His), D- ili L-ornitin (Orn), D- ili L-hidroksipiperidin-karbonsku kiselinu, kao primjerice 5-hidroksipiperidin-2-karbonsku kiselinu, D- ili L-merkaptoprolin (Pro(SH)), kao primjerice 3-merkaptoprolin (Pro(3SH)) i 4-merkaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O2) ili Met(O2), i njihove geometrijske izomere, pri čemu postojeće hidroksi ili amino skupine mogu biti zaštićene s uobičajenim zaštitnim skupinama (npr. acilnom, karbamoilnom ili aralkilnom, osobito benzilnom);

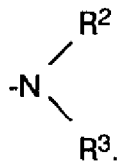
i kad B predstavlja skupine $-A^2-NR^2R^3-$

A^2 je lipofilna aminokiselina koja sadrži jednu fenilnu, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituiranu fenilnu, heteroarilnu, cikloheksilnu ili ciklopentilnu skupinu, ili mono- ili di- C_{1-3} -alkilamino skupinu, i ta prstenasta skupina, odnosno amino skupina odvojena je s jednočlanim do osmeročlanim lancem od glavnog dijela aminokiseline, (pri čemu supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, jesu halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, cijano ili 1-pirolidinil, a lanac je kao što je definirano u zahtjevu 1), ili A^2 može biti Leu, Ile, Nle, Val, Met, ili jedna od skupina

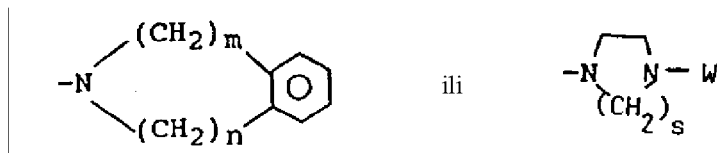


(gdje su x i y, međusobno neovisno, 1 ili 2);

R^2 i R^3 , međusobno neovisno, predstavljaju alkil, arilalkil, heteroaril ili hidroksi (gdje aril predstavlja fenil, jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, jesu halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil ili cijano; heteroaril predstavlja indolil, piridil, pirolil, imidazolil ili tienil; a alkilna, odnosno alkoksilna skupina ima 1 do 3 ugljikova atoma) ili skupina



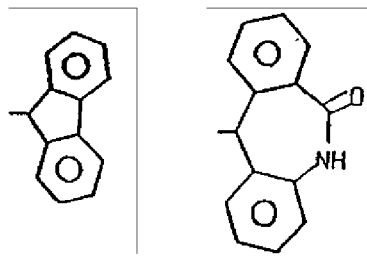
predstavlja prsten opće formule



5

u kojoj m, n i s su kao oni definirani u zahtjevu 1, a

W predstavlja skupinu

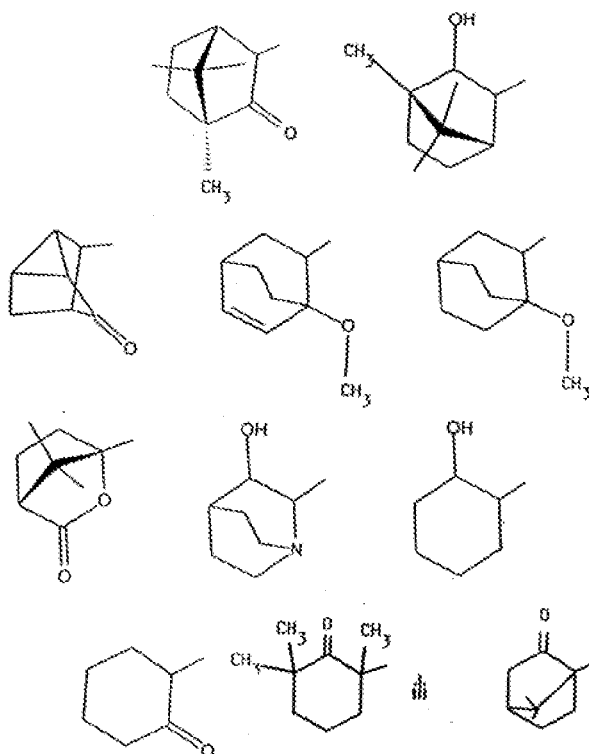


10

-(CH₂)₀₋₂-aril, CH(aril)₂, ciklopentil ili (CH₂)₀₋₂-cikloheksil, (gdje aril predstavlja fenil, jednostruko ili trostruko supstituirani fenil ili naftil; supstituenti fenilne skupine, međusobno neovisno, predstavljaju halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil, cijano).

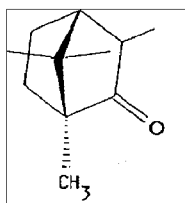
15 3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da

R¹ je



20

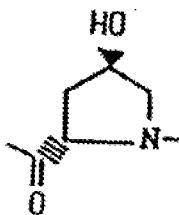
ponajprije



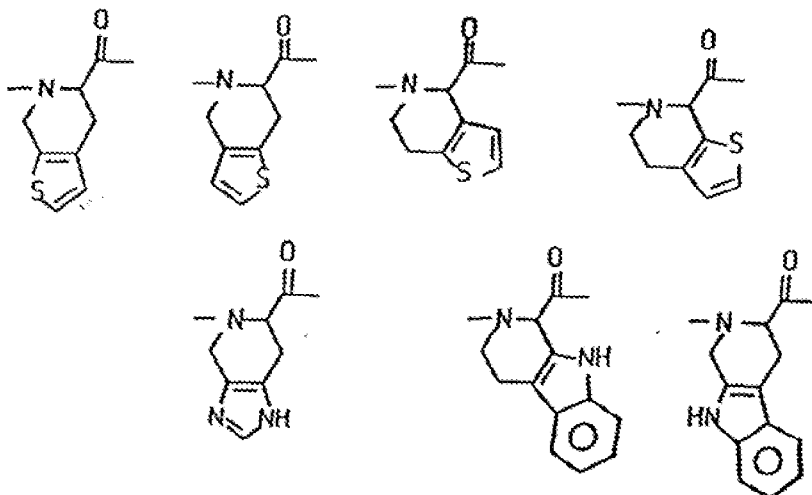
i/ili

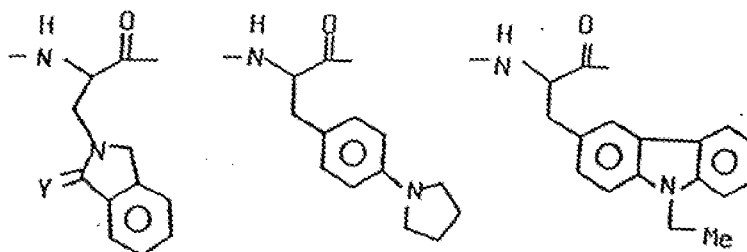
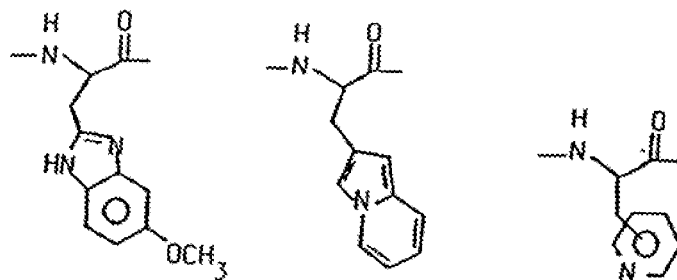
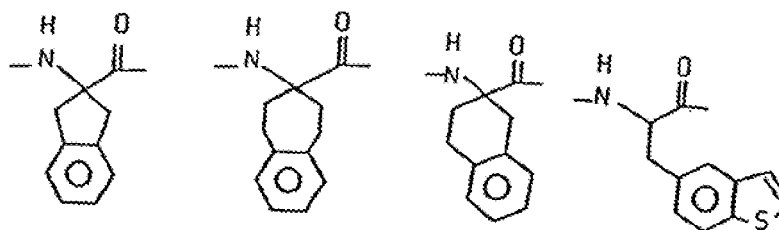
R¹¹ je -CH₂SO₂- ili ponajprije -C(O)-.

4. Spoj prema zahtjevu 1, 2 ili 3, **naznačen time**, da je A¹ aminokiselina koja nosi jednu ili dvije polarne skupine u bočnom lancu, kao što je OH, COOH, NH₂, guanidin, CONH₂, SH.
5. Spoj prema zahtjevu 4, **naznačen time**, da funkcionalna skupina u bočnom lancu A¹ je OH.
6. Spoj prema zahtjevu 1, 2 ili 3, **naznačen time**, da A¹ je Ser, Thr, Trp(For) ili Tyr.
7. Spoj prema zahtjevu 1, 2 ili 3, naznačen time, da A¹ je Pro ili 4-hidroksiprolin.
8. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačen time**, da A¹ je 4-hidroksiprolin s 2-S-konfiguracijom, ponajprije

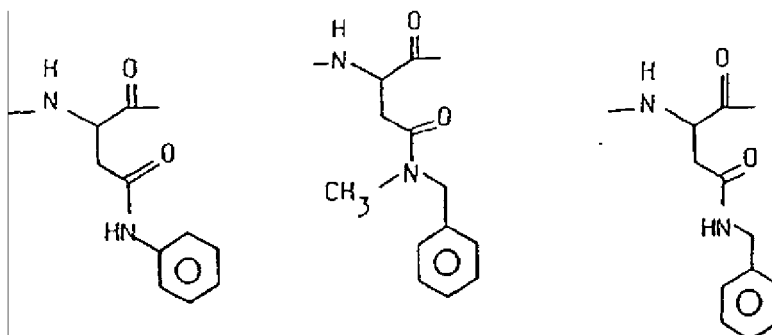


9. Spoj prema jednom od zahtjeva 1-8, **naznačen time**, da A² predstavlja acikličku ili cikličku aminokiselinu kao (O-benzil)Ser, (O-supst. benzil)Ser, (O-benzil)Thr, cikloheksilalanin, homofenilalanin, 3-(1-pirolil)-alanin, 3-(2,5-dimetil-1-pirolil)alanin, 3-(1-indolil)alanin, 2-amino-4-(1-pirolil)-maslačnu kiselinu, 2-amino-5-(1-pirolil)-valerijansku kiselinu, 2-amino-6-(1-pirolil)-kapronsku kiselinu, Leu, Lys(Z), 3-(2-tienil)alanin, 3-(3-benzotienil)alanin, 3-(1-izoindolinonil)alanin, (O-benzil)Asp, (O-benzil)Glu, Trp, (N-Me)Trp, His, 3-(2-tiazolil)-alanin, ili 3-dimetilamino-alanin, -(O-metil)Tyr ili 2-naftilalanin,





Y = H₂oder 0

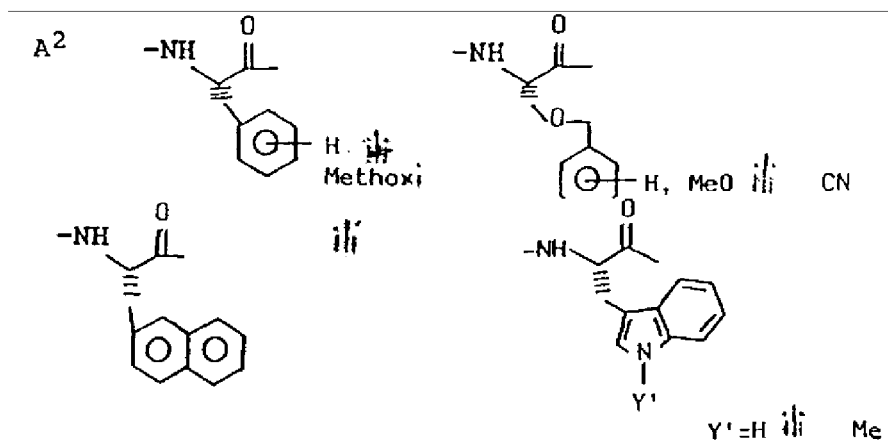


5

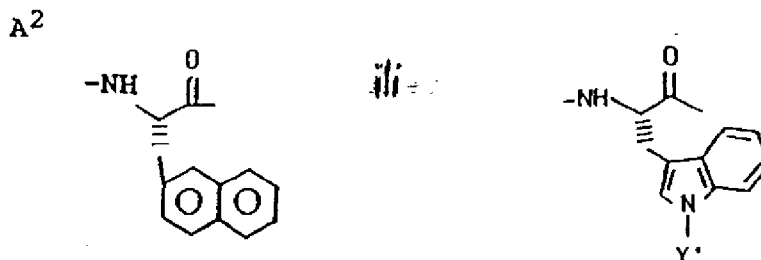
pri čemu fenilne skupine koje se nalaze u aminokiselinama mogu biti jednostruko, dvostruko ili trostruko supstituirane, a supstituenti su, međusobno neovisno, halogen, trihalogenmetil, alkoksi, alkil ili cijano, alkilna, odnosno alkoksilna skupina ima 1 do 3 ugljikova atoma, i pri čemu navedene amino kiseline imaju ponajprije S-konfiguraciju.

10

10. Spoj prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da A^2 predstavlja

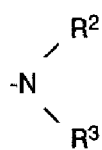


11. Spoj prema zahtjevu 10, **naznačen time**, da A^2 je

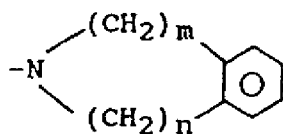


a Y' je H.

12. Spoj prema zahtjevima 1 do 10, **naznačen time**, da R^2 i R^3 , međusobno neovisno, predstavljaju metil, benzil, fenetil (pri čemu su ovdje postojeće fenilne skupine supstituirane s jednom ili dvije metilne ili metoksilne skupine) ili piridilmetil.
13. Spoj prema zahtjevu 12, **naznačen time**, da je R^3 2-metilbenzil.
14. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 10, **naznačen time**, da skupina

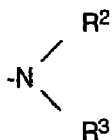


predstavlja prsten

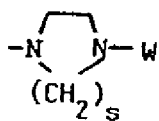


u kojem m je 1, a n je 1 ili 2.

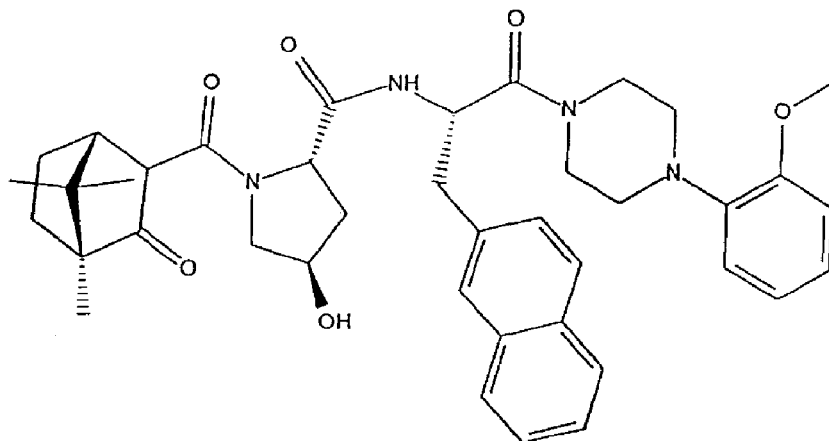
15. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 10, **naznačen time**, da je skupina

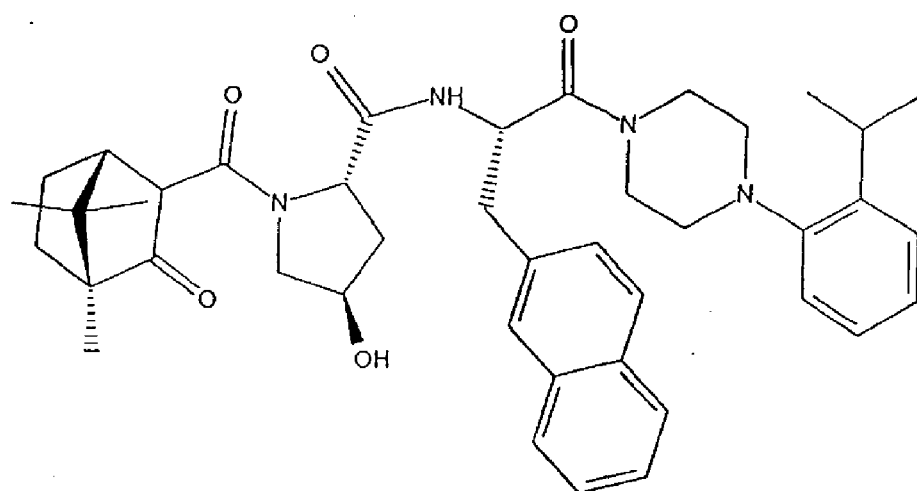
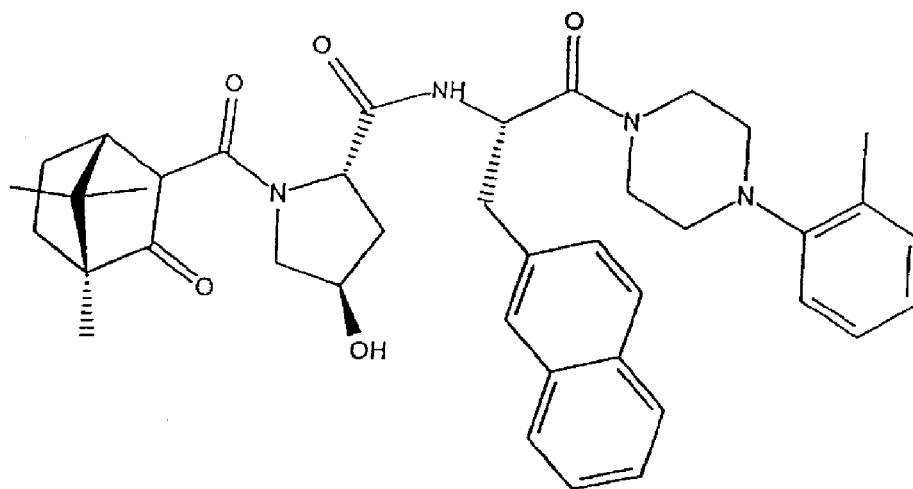
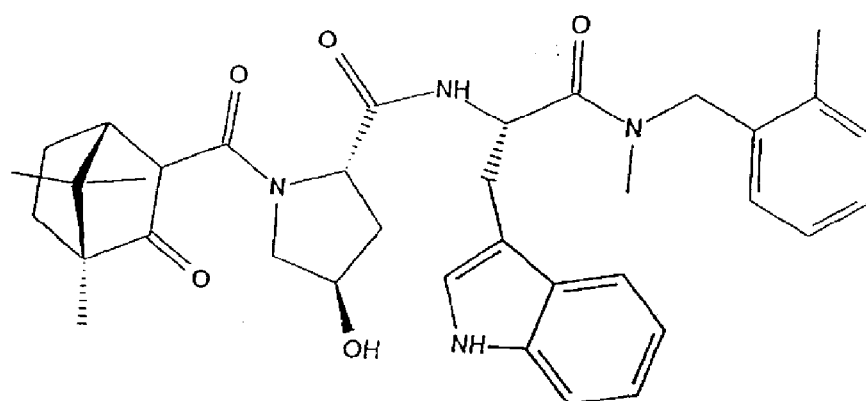


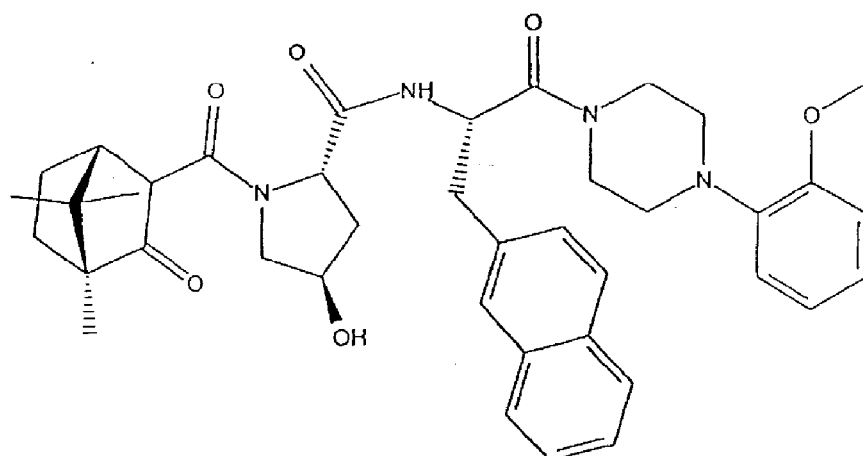
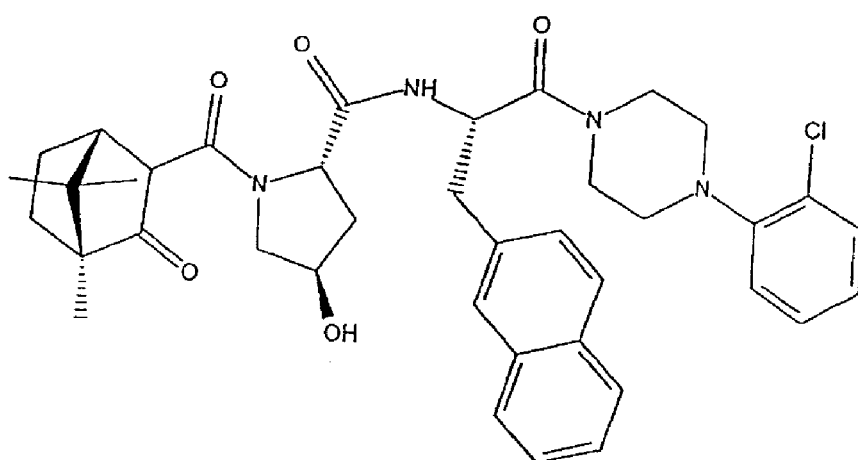
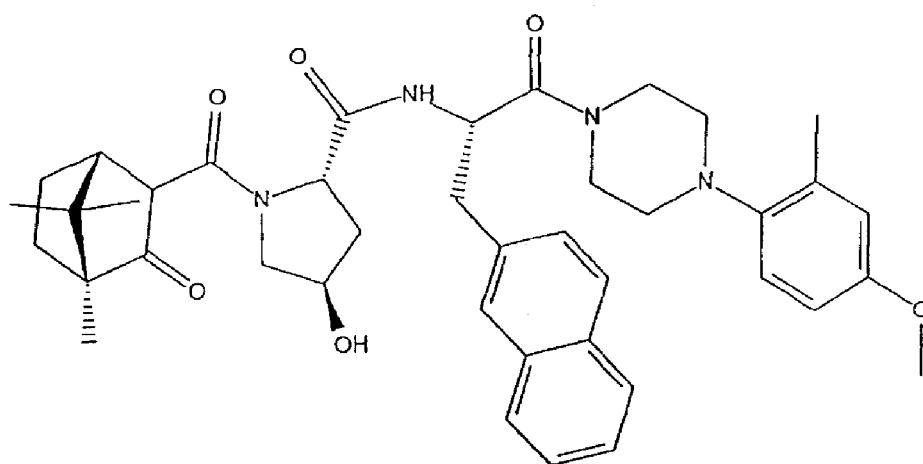
predstavlja prsten

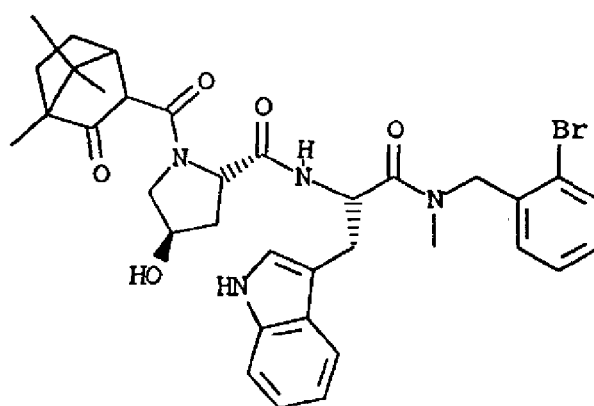
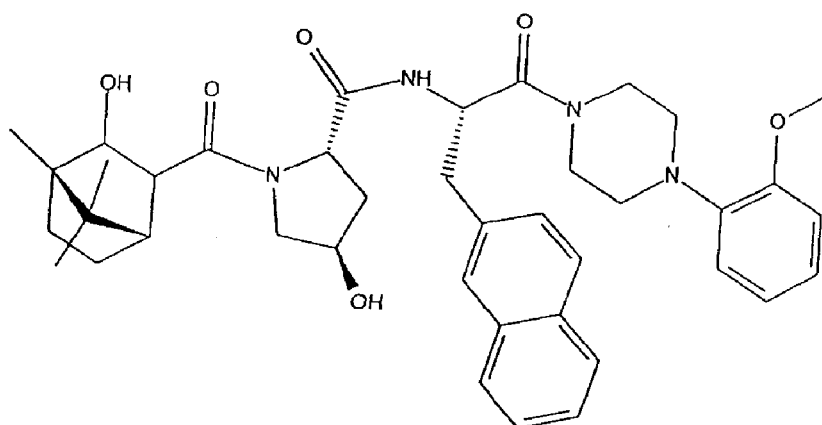
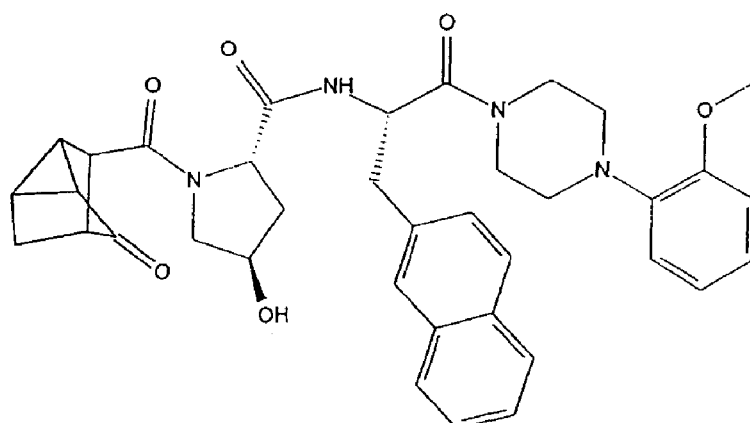
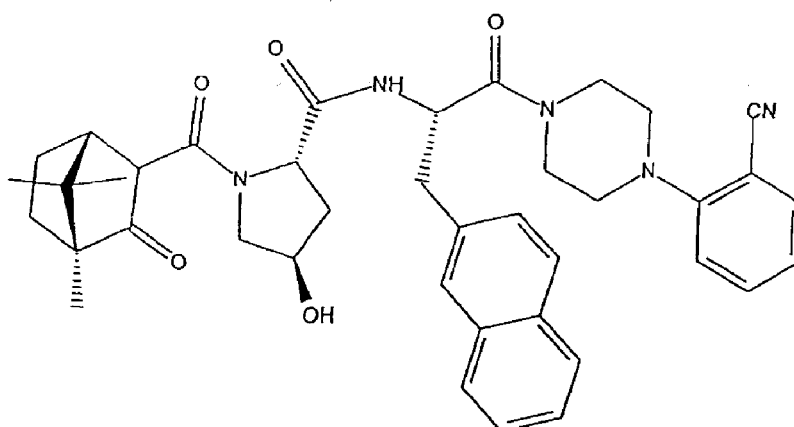


- u kojem s je 2 ili 3 (ponajprije 2), a W je kao što je definiran u zahtjevu 1.
16. Spoj prema zahtjevu 15, **naznačen time**, da je W cikloheksil, fenil, CH(fenil)₂, naftil ili piridil, pri čemu su fenilne skupine supstituirane.
17. Spoj prema zahtjevu 16, **naznačen time**, da je W fenil, a taj je ponajprije monosupstituiran sa alkoksi, alkilom, cijano, hidroksi, nitro, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅ ili alkiltio.
18. Spoj prema zahtjevu 17, **naznačen time**, da je supstituent fenilne skupine metoksi, klor, metil, etil, cijano, hidroksi, nitro ili metiltio, ponajprije metoksi, klor, metil, cijano ili metiltio.
19. Spoj prema zahtjevu 17 ili 18, **naznačen time**, da se supstituent fenilne skupine nalazi u položaju 2.
20. Spoj prema zahtjevu 16, **naznačen time**, da kad je W skupina -CH(fenil)₂, fenilne skupine supstituirane su s halogenim, ponajprije s fluorom.
21. Spoj prema zahtjevu 16 ili 20, **naznačen time**, da su u skupini -CH(fenil)₂ obje fenilne skupine ponajprije supstituirane identično, ponajprije u položaju para.
22. Spoj prema zahtjevu 1, naznačen time, da je



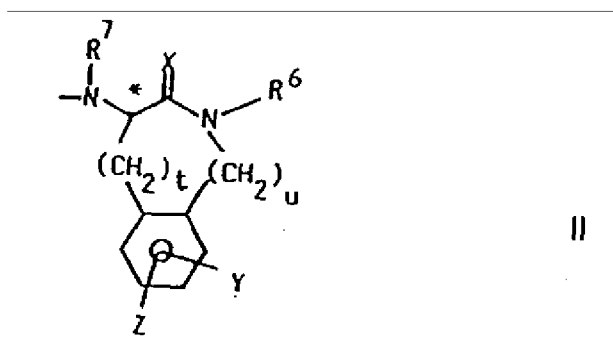






ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol.

23. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 8, **naznačen time**, da je gdje R^5 skupina opće formule II



II

24. Spoj prema zahtjevu 23, **naznačen time**, da je t jedan i u je nula, ili t je dva i u je nula, ili t i u su jedan, R^6 , R^7 , X, Y i Z su kao što je definirano u zahtjevu 1.
25. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 8, 23 i 24, **naznačen time**, da je R^6 benzil ili metoksibenzil.
26. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 8 i 23 do 25, **naznačen time**, da je R^7 vodik.
27. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 8 i 23 do 26, **naznačen time**, da je X okso.
28. Spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 8 i 23 do 27, **naznačen time**, da su Y i Z, međusobno neovisno, metoksi, vodik, CF_3 ili terc. butil ili zajedno znače $-(CH)_4-$.
29. Postupak za proizvodnju spoja prema jednom od zahtjeva 1 do 28 ili njegove soli, **naznačen time**, da se po poznatim metodama postupno kondenziraju dotične aminokiseline, odnosno sekvence derivata peptida, kiselina ili amina i tako dobiveni spoj se izolira u slobodnom obliku ili u obliku željene soli.
30. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži spoj prema jednom od zahtjeva 1 do 28.
31. Upotreba spoja prema jednom od zahtjeva 1 do 28, **naznačen time**, da se upotrebljava za terapiju liječenja bolesti i preventivu protiv bolesti koje nastaju posredstvom neurokinin.

SAŽETAK

Izum se odnosi na nove derivate aminokiselina opće formule I



i njihove farmaceutski prihvatljive soli, gdje skupina B je $-A^2-NR^2R^3$ ili R^5- gdje

R^1 , A^1 , A^2 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X, Y, Z, t i u imaju značenja navedena u opisu, te njihovu proizvodnju i upotrebu. Novi spojevi su dragocjeni antagonisti neurokinina (tahikinin).