

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

199875 B

(51) Int CP⁵

C 07 K 5/04

A 61 K 37/02

(22) Bejelentés napja: 1987.10.21. (21) (4728/87)

(30) Bejelentés elsőbbsége: DE 1986.10.22. (P 36 35 907.6)

(40) Közzététel napja: 1989.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.03.28.

(72) Feltalálók:

Raddatz Peter, Darmstadt,
Schmitges Claus J. Gross-Umstadt,
Minck Klaus Otto, Ober-Ramstadt, DE

(73) Szabadalmaz:

Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE

(54) Eljárás aminosav-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított aminosav-származékok (I) általános képletében

X jelentése 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, vagy morfolino-karbonil-csoport,

Z jelentése -Phe-His-, alfa-Nal-His- vagy -Phe-Gly-,

R₂ jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése cikloalkilrészében 4–7 szénatomos és alkilrészében 1–4 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, vagy alkilrészében 1–4 szénatomos fenil-alkil-csoport,

n értéke 1 vagy 2,

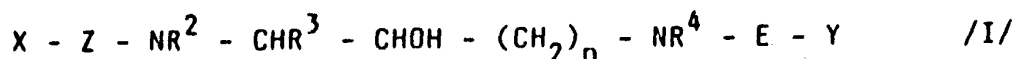
R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

E jelentése -CONH-, -COO- vagy -SO₂-csoport és

Y jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy -CHR⁵Q általános képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése 2–6 szénatomos alkilcsoport és

Q jelentése 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy aminocsoporttal és/vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált N-(2-pirazino-metil)-karamoil-csoport.



A leírás terjedelme: 8 oldal, 1 ábra

HU 199875 B

A találmány tárgya eljárás aminosav-származékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgya közelebbről eljárás az (I) általános képletű aminosav-származékok előállítására, a képletben

X jelentése 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, vagy morfolino-karbonil-csoport,

Z jelentése -Phe-His-, alfa-Nal-His- vagy -Phe-Gly-,

R₂ jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése cikloalkilrészében 4–7 szénatomos és alkilrészében 1–4 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, vagy alkilrészében 1–4 szénatomos fenil-alkil-csoport,

n értéke 1 vagy 2,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

E jelentése -CONH-, -COO- vagy -SO₂-csoport és

Y jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy -CHR⁵Q általános képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése 2–6 szénatomos alkilcsoport és

Q jelentése 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy aminocsoporttal és/vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált N-(2-pirazinometil)-karbamoil-csoport.

Hasonló vegyületek ismertek a 77.028., 155.809., 156.321., 156.322., 163.237. számú európai közrebecsítési iratokból, valamint a 4.599.198. számú USA-beli szabadalmi leírásból.

A találmány feladata, hogy előnyös farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező vegyületeket dolgozzunk ki.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek. Elsősorban gátolják az emberi plazma renin aktivitását. Ez a hatás kimutatható például F. Fyhrquist és munkatársai módszerével (Clin. Chem., 22, 250–256 /1976/). Megjegyezzük, hogy ezek a vegyületek a renin specifikus gátlói, más aszpartil-proteinázok például pepszin és katepszin D) gátlására általában lényegesen nagyobb koncentráció szükséges.

Az új vegyületek gyógyszerként felhasználhatók az emberi és állatgyógyászatban, elsősorban szív, keringési és vérérdény megbetegedések kezelésére és megelőzésére, ezen belül hipertónia, szívelégtelenség és hiperaldoszteronizmus kezelésére és megelőzésére. Az új vegyületek felhasználhatók továbbá diagnosztikai célokra is, hipertóniában vagy hiperaldoszteronizmusban szenvedő betegnél a patológiás állapot fenntartásához szükséges renin aktivitás pótlás meghatározására.

Az aminosav-maradékok jelölésére alkalmazott rövidítések a következő aminosavak -NH-CHR-CO- képletű csoportjára vonatkoznak (ahol R minden aminosavnál ismert speciális jelentéssel bír):

Gly	glicin,
His	hisztidin,
N(im)-alkil-His	az imidazolgyűrű 1-helyzetében szubsztituált hisztidin,

alfa-Nal	alfa-naftil-alanin
Phe	fenilalanin,
Boc	terc-butoxi-karbonil,
imi-BOM	benzil-oxi-metil-cso-
port az imidazolgyűrű 1-helyzetében,	
CBZ	benzil-oxi-karbonil,
DNP	2,4-dinitro-fenil,
imi-DNP	2,4-dinitro-fenil-cso-
port az imidazolgyűrű 1-helyzetében	
ETOC	etoxi-karbonil,
Fmoc	9-fluorenil-metoxi-
-karbonil,	
IPOC	izopropoxi-karbonil,
MC	morfolino-karbonil,
DCCI	diciklohexil-karbodi-
imid	
HOBt	1-hidroxi-benzotri-
azol.	

Ha a felsorolt aminosavak több enantiomer formában fordulhatnak elő, úgy a továbbiakban, például az (I) általános képletű vegyületek részeként valamennyi forma és azok elegyei (például a DL-formák) előfordulhatnak. Előnyös az L-forma. Amennyiben egyes vegyületekről van szó, az aminosavak rövidítése ellenkező megjelölés hiányában mindig az L-formát jelöli.

Azt X, Z, E, Y, R²–R⁴, G¹, G², Z¹ és Z² csoportok, illetve paraméterek ellenkező értelmű megjelölés hiányában mindig az (I), (II) vagy (III) képletnél megadott értelmezést jelentik.

A cikloalkilcsoport előnyösen ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport.

A cikloalkil-alkil-csoport előnyösen ciklobutil-metil-csoport, 2-ciklobutil-etil-csoport, ciklopentil-metil-csoport, 2-ciklopentil-etil-csoport, ciklohexil-metil-csoport vagy 2-ciklohexil-etil-csoport.

R⁴ előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, valamint etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport vagy izobutilcsoport.

R³ előnyös jelentése ciklohexil-metil-csoport, 2-ciklohexil-etil-csoport, valamint benzilcsoport.

X előnyös jelentése ETOC, IPOC vagy BOC, valamint MC

Z előnyös jelentése -Phe-His- vagy -Phe-Gly-, továbbá lehet -alfa-Nal-His-.

E előnyös jelentése -CONH-, továbbá -COO-, valamint -SO₂- képletű csoport.

Az NR²-CHR³-CHOH-(CH₂)_n-NR⁴-képletű csoport előnyös jelentése -NH-CHR³-CHOH-CH₂-NH-, valamint -NH-CH(ciklohexilmetil)-CHOH-CH₂-NH-, -NH-CH(CH₂CH₂-ciklohexil)-CHOH-CH₂-NH- vagy -NH-CH(benzil)-CHOH-CH₂-NH- képletű csoport. Ezek a csoportok legalább egy királis centrummal rendelkeznek. Az (I) általános képletű vegyületek tehát különböző – optikailag inaktív vagy optikailag aktív – formákban fordulhatnak elő. Az optikai körbe valamennyi forma beletartozik. n = 1 esetben előnyös a 2S-hidroxi-4S-amino-enantiomerek, az n = 2 esetben a 3S-hidroxi-4S-amino-enantiomerek.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek az alábbi (Ia)–(Id) csoportba sorolhatók):

(Ia):

X jelentése hidrogénatom, ETOC, IPOC, BOC, MC,

Z jelentése -alfa-Nal-His-, -Phe-Gly-, -Phe-His-

R² és R⁴ jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése ciklohexil-metil-csoport, 2-ciklohexil-etil-csoport vagy benzilcsoport és n értéke 1;

(Ib):

X jelentése hidrogénatom, ETOC, IPOC, BOC, MC,

Z jelentése -alfa-Nal-His-, -Phe-Gly-, -Phe-His-

R² és R⁴ jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése ciklohexil-metil-csoport és n értéke 1;

(Ic):

X jelentése hidrogénatom, IPOC, BOC vagy MC,

Z jelentése -Phe-Gly-, -Phe-His-,

R² és R⁴ jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése ciklohexil-metil-csoport vagy benzilcsoport

n értéke 1;

(Id):

X jelentése BOC,

Z jelentése -Phe-His-,

R² és R⁴ jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése ciklohexil-metil-csoport és n értéke 1.

Előnyösek továbbá az (I) képletű vegyületek (Ia') – (Id') csoportjai, amelyek az (Ia) – (Id) csoportoknak megfelelnek, azonban

E jelentése -CONH- csoport,

Y jelentése izopropilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport vagy izopentilcsoport, ciklohexilcsoport, -CHR⁵Q általános képletű csoport,

R⁵ jelentése 2 – 4 szénatomos alkilcsoport,

Q jelentése 1 – 5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy N-(3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-il-metil)-karbamoil-csoport.

Előnyösek továbbá az (I) képletű vegyületek (Ia'') – (Id'') csoportjai, amelyek megfelelnek az (Ia) – (Id) csoportoknak, azonban

E jelentése -COO- csoport,

Y jelentése 1 – 5 szénatomos alkilcsoport vagy ciklohexilcsoport.

Előnyösek továbbá az (I) képletű vegyületek (Ia''') – (Id''') csoportjai, amelyek megfelelnek az (Ia) – (Id) csoportnak, azonban

E – Y jelentése 1 – 5 szénatomos alkil-szulfonil-csoport vagy ciklohexil-szulfonil-csoport.

Előnyösek továbbá az (I) képletű vegyületek (Ia) – (Id), (Ia') – (Id'), (Ia'') – (Id''), (Ia''') – (Id''') csoportjai, ahol egy vagy több következő feltétel teljesül:

(a) X jelentése BOC-tól eltérő,

(b) X jelentése ETOC, IPOC, MC,

(c) X jelentése IPOC,

(d) X jelentése MC,

(e) Z jelentése -Phe-His-től eltérő,

(f) Z jelentése -Phe-Gly-,

(g) R³ jelentése ciklohexil-metil-csoporttól eltérő,

(h) R³ jelentése benzilcsoport,

(i) E jelentése -COO- képletű csoport,

(j) E jelentése -SO₂- képletű csoport,

(k) E – Y jelentése -CO-NH-ciklohexil-csoport,

(l) E – Y jelentése -CO-NH-CHR⁵Q képletű csoport.

Az (I) általános képletű aminosav-származékok a találmány szerinti előállítás során úgy járunk el, hogy

a) azokat a hisztidin imidazol csoportján védett származékokból szolvilizáló vagy hidrogenolizáló szerrel felszabadítjuk, vagy

b) (II) általános képletű karbonsavat, a képletben

G¹ jelentése (a) Z¹, (b) Z, vagy

(III) általános képletű amino-vegyülettel reagáltatunk, a képletben

G² jelentése (a) -Z₂-NR²-CHR³-CHOH-(CH₂)_n-NR⁴-E-Y vagy (b) -NR²-CHR³-CHOH-(CH₂)_n-NR⁴-E-Y képletű csoport, és Z¹ + Z² jelentése együtt Z.

Az (I) általános képletű vegyületek és/vagy az előállításukhoz alkalmazott kiindulási anyagok továbbiakban önmagában ismert módon állíthatók elő, így az irodalomból ismert eljárásokkal (például Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, valamint 45.665., 77.028., 77.029., 81.783. számú európai közrebecsítési irat), amelynek során az adott átalakításhoz ismert és megfelelő reakciókörülményeket alkalmazunk. Ennek során alkalmazhatunk ismert, a leírásban közelebbről nem említett eljárásokat is.

A kiindulási anyagok kívánt esetben in situ is előállíthatók, amelynek során azokat a reakcióelegyből nem izoláljuk, hanem közvetlenül az (I) általános képletű vegyülettel alakítjuk.

Az előállítás során előnyösen úgy járunk el, hogy az (I) általános képletű vegyületeket védett származékokból szolvilizálással, előnyösen hidrolízissel vagy hidrogenolízissel felszabadítjuk.

Szolvolízishez, illetve hidrogenolízishez előnyösen alkalmazható kiindulási anyagok azok, amelyek egy vagy több szabad aminosocsoport és/vagy hidroxilcsoportot tartalmaznak, elsősorban azok, amelyek nitrogénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom helyett amino védőcsoportot tartalmaznak, előnyösen például azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek His csoport helyett N(im)-R⁹-His csoportot tartalmaznak, ahol

R⁹ jelentése amino védőcsoport, például BOM vagy DNP.

Előnyös kiindulási anyagok továbbá, amelyek a hidroxicsoporthoz tartalmazó hidrogénatom helyett hidroxil-védőcsoportot tartalmaznak, például

X-Z-NR²-CHR³-CHOR¹⁰-(CH₂)_n-NR⁴-E-Y- képletű vegyületek, ahol

R¹⁰ jelentése hidroxil védőcsoport.

A kiindulási anyag molekulájában lehet több azonos vagy különböző módon védett aminosocsoport és hidroxilcsoport. Ha a védőcsoportok egymástól különböznek, sok esetben szelektíven is lehasíthatók.

Az "amino védőcsoport" általánosan ismert kifejezés és olyan csoportot jelent, amely alkalmas

arra, hogy egy aminocsoportot a kémiai átalakulástól megvédjen (blokkoljon), de könnyen eltávolítható, miután a kívánt kémiai reakciót a molekula másik végén végrehajtották. Az ilyen csoportok tipikus például a szubsztituálatlan vagy szubsztituált acilcsoportok, arilcsoportok (például DNP), aralkoxi-metilcsoportok (például BOM) vagy aralkilcsoportok (például benzilcsoport, 4-nitrobenzilcsoport, trifenil-metilcsoport). Mivel az amino védőcsoportot a kívánt reakció (vagy reakciósorozat) után eltávolítják, annak típusa és mérete általában nem kritikus, előnyösen azonban az 1–20, elsősorban 1–8 szénatomos csoportokat alkalmazzuk. Az "acilcsoport" kifejezést a leírásból a legszélesebb körben értjük. Beletartoznak az alifás, aralifás, aromás vagy heterociklusos karbonsavakból vagy szilikonsavakból levezethető acilcsoportok, valamint előnyösen az alkoxi-karbonilcsoport, aril-oxi-karbonil-csoport és elsősorban az aralkoxi-karbonilcsoport. Az ilyen típusú acilcsoportokra példaként említhető az alkanoilcsoport, mint acetilcsoport, propionilcsoport, butirilcsoport, az aralkanoilcsoport, így fenil-acetilcsoport, az aroilcsoport, így benzoilcsoport vagy toluilcsoport, az aril-oxi-alkanoilcsoport, így POA, az alkoxi-karbonilcsoport, így metoxi-karbonilcsoport, etoxi-karbonil-csoport, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonilcsoport, BOC, 2-jód-etoxi-karbonilcsoport, az aralkil-oxi-karbonilcsoport, így CBZ (karbobenzoxi-csoport), 4-metoxi-benzil-oxi-karbonilcsoport, FMOC. Előnyös amino védőcsoport a DNP és BOM, valamint CBZ, FMOC, benzilcsoport és acetilcsoport.

A "hidroxil védőcsoport" kifejezés általánosan ismert és olyan csoportot jelöl, amely alkalmas arra, hogy a hidroxilcsoportot a kémiai átalakulástól megvédje, azonban könnyen eltávolítható, miután a kívánt kémiai reakciót a molekula másik részén végrehajtottuk. Ilyen csoportokra tipikus példaként említhetők a fent felsorolt szubsztituálatlan vagy szubsztituált arilcsoportok, aralkilcsoportok vagy acilcsoportok, valamint az alkilcsoportok. A hidroxil védőcsoport típusa és nagysága nem kritikus, mivel a kívánt kémiai reakció vagy reakciósorozat után ismét eltávolítható. Előnyösen alkalmazhatók az 1–20, előnyösen az 1–10 szénatomos csoportok. Hidroxil védőcsoportokra példaként említhető többek között a benzilcsoport, p-nitrobenzoilcsoport, p-toluol-szulfonilcsoport és acetilcsoport, ezen belül elsősorban a benzilcsoport és az acetilcsoport.

A kiindulási anyagként alkalmazott (I) általános képletű vegyületek funkciók származékai az aminosav-szintézis és peptidszintézis szokásos módszereivel előállíthatók, például az idézett irodalmakban leírt módon.

Az (I) általános képletű vegyületek felszabadítását a funkciók származékából az alkalmazott védőcsoporttól függően végezhetjük például erős savval, célszerűen trifluor-ecetsavval vagy perklorosavval, valamint más, erős, szerves savval, így sósavval vagy kénsavval, erős szerves karbonsavval, így triklór-ecetsavval vagy szulfonsav-

val, így benzol- vagy p-toluol-szulfonsavval. Az eljárás megvalósítható inert oldószer jelenlétében is, de ez nem minden esetben szükséges.

Inert oldószerként előnyösen alkalmazhatók a szerves oldószerek, például karbonsavak, így ecetsav, az éterek, így tetrahydrofurán vagy dioxán, az amidok, így dimetil-formamid (DMF), a halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, valamint az alkoholok, így metanol, etanol vagy izopropanol, továbbá a víz. Felhasználhatók a fent említett oldószerek elegyei is. A trifluor-ecetsavat általában feleslegben alkalmazzuk további oldószer felhasználása nélkül, a perklorosavat ecetsav és 70%-os perklorosav 9:1 arányú elegye formájában alkalmazzuk. A lehasítási reakcióhőmérséklete általában 0–50 °C, előnyösen 15–30 °C (szobahőmérséklet).

A BOC csoport előnyösen lehasítható például 40%-os trifluor-ecetsavval metilénkloridban vagy mintegy 3–5n sósavval dioxánban 15–30 °C közötti hőmérsékleten, az FMOC csoport mintegy 5–20%-os, dimetil-formamidos dimetil-amin, dietil-amin vagy piperidin-oldattal 15–30 °C közötti hőmérsékleten. A DNP csoport lehasítható például mintegy 3–10%-os, dimetil-formamid/vizes 2-merkapto-etanol oldattal is 15–30 °C közötti hőmérsékleten.

A hidrogenolitikusan lehasítható védőcsoportok (például BOM, CBZ vagy benzilcsoport) eltávolíthatók például hidrogénnel kezelve katalizátor (például nemesfém katalizátor, így palládium, célszerűen hordozón, így szénen) jelenlétében is. Oldószerként felhasználhatók a fent felsorolt oldószerek, előnyösen például az alkoholok, így metanol vagy etanol, valamint az amidok, így dimetil-formamid. A hidrogenolízist általában 1–100 °C közötti hőmérsékleten és 1–200 bar közötti nyomáson, előnyösen 20–30 °C hőmérsékleten és 1–10 bar nyomáson végezzük.

A CBZ csoport hidrogenolízise megvalósítható például 5–10%-os Pd/C katalizátoron metanolban 20–30 °C közötti hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók közvetlen peptid-szintézissel is (II) általános képletű karbonsavakból és (III) általános képletű aminosavakból. Karbonsavként előnyösen alkalmazhatók például az $X-Z-OH$ általános képletű vegyületek, aminvegyületként a $H-NR^2-CHR^3-CHOH-(CH_2)_n-NR^4-E-Y$ általános képletű vegyületek. A peptidkötés összekapcsolható azonban a Z csoporton belül is, ennek során $X-Z^1-OH$ általános képletű karbonsavat $H-Z^2-NR^2-CHR^3-CHOH-(CH_2)_n-NR^4-E-Y$ általános képletű aminvegyülettel reagáltatunk, ahol $Z^1 + Z^2$ jelentése együtt Z.

Az eljárást célszerűen a peptid-szintézis szokásos körülményei között valósítjuk meg (például Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, 15/II. kötet, 1–806. oldal/1974/).

A reakciót célszerűen dehidratálószer, például karbodiimid, így DCCI vagy dimetil-amino-propil-etil-karbodiimid, valamint tpropán-foszfonsav-anhidrid (Angew. Chem. 92, 129/1980/) difenil-foszforilazid vagy 2-etoxi-N-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-kinolin jelenlétében inert ol-

dószterben, például halogénezett szénhidrogénben, így diklór-metánban, vagy éterben, így tetrahidrofuranban vagy dioxánban, vagy amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban, vagy nitrilben, így acetonnitrilben mintegy -10 és $+40$ °C közötti, előnyösen $0-30$ °C közötti hőmérsékleten valószínűleg meg.

A (II), illetve (III) általános képletű vegyületek helyett kiindulási anyagként felhasználhatók ezen megfelelő reakcióképes származékai is, például olyanok, amelyekben a reakcióképes csoportokat átmenetileg védőcsoportokkal blokkoljuk. A (III) általános képletű aminosav-származékok felhasználhatók például aktív észter formájában, amelyeket célszerűen in situ állítunk elő, például HOBt vagy N-hidroxi-szukcinimid segítségével.

A (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok nagyrészt ismertek, illetve a peptid-szintézis ismert módszereivel, például a fent említett eljárásokkal és a védőcsoport lehasításával előállíthatók.

Az új (I) általános képletű vegyületek gyógyszerkészítmények előállítására felhasználhatók, amelynek során legalább egy hordozóanyaggal vagy segédanyaggal, és kívánt esetben egy vagy több továbbítható anyaggal megfelelő adagolási formává alakíthatók. Az így kapott készítmény gyógyszerként az állat- és humángyógyászat területén felhasználható. Hordozóanyagként alkalmazhatók szerves vagy szervetlen anyagok, amelyek enterális (például orális vagy rektális) vagy parenterális adagolásra alkalmasak vagy inhalációs spray formájában felhasználhatók és az új vegyületekkel nem reagálnak. Ilyenekre példaként említhető a víz, növényi olaj, benzil-alkohol, polietilén-glikol, glicerol-triacetát, és más zsírsav-gliceridek, zselatin, szójalecitin, szénhidrátok, így laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum, cellulóz. Orális adagolásra alkalmasak elsősorban tabletták, drázsé, kapszula, szirup, vagy cseppkészítmények, elsősorban gyomorsav rezisztens bevonattal vagy kapszula bevonattal ellátott speciális lakk-tabletták és kapszulák. Rektális adagolásra alkalmasak a szuppozitóriumok, parenterális adagolásra az oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, valamint szuszpenziók, emulziók és implantátumok. Inhalációs spray-k, amelyek a hatóanyagot oldott vagy szuszpendált állapotban tartalmazzák megfelelő hajtógáz-elegyen, például fluor-klór-szénhidrogénben. Ehhez a hatóanyagot célszerűen mikronizált formában alkalmazzuk adott esetben egy vagy több további fiziológiailag alkalmazható oldószer, például etanol mellett. Az inhalációs oldat szokásos inhalátorok segítségével adagolható. Az új vegyületek liofilizálhatók és a kapott liofilizátum például injekciós készítmény előállítására felhasználható. Az adott készítmények sterilizálhatók és/vagy konzerváló-, stabilizáló-segédanyagokat és/vagy nedvesítőszereket, emulgeátorokat, ozmotikus nyomást befolyásoló sókat, pufferanyagokat, színezékeket és aromaanyagokat tartalmaznak. Kívánt esetben

tartalmazhatnak egy vagy több további hatóanyagot is, például egy vagy több vitamint.

Az új hatóanyagokat általában más, kereskedelmi forgalomban lévő peptidekkel, elsősorban a 77.028. számú európai közrebocsátási iratban ismertetett peptidekkel analóg módon adagoljuk, a dózis előnyösen mintegy $100\text{ mg}-30\text{ g}$, elsősorban $500\text{ mg}-5\text{ g}$ dózisegységenként. A napi dózis általában mintegy $2-600\text{ mg/kg}$ testsúly. Az adott dózist a kezelni kívánt betegről és más egyéb faktoroktól, így az adott hatóanyag hatékonyságától, a beteg korától, testsúlyától, általános egészségi állapotától, nemétől, étrendjétől, az adagolás időpontjától és módjától és a kiválasztási sebességtől és gyógyszerkombinációtól, valamint a betegség súlyosságától függ. Előnyösen parenterális adagolást alkalmazunk.

A következő példákban a szokásos feldolgozás kifejezés a következő eljárást jelenti: A reakcióelegyet kívánt esetben vízzel hígítjuk, majd semlegesítjük, étterrel vagy diklór-metánnal extraháljuk, elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és Kiesel-gélen történő kromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

1. példa

1 g N-izopentil-N'-[2S-hidroxi-3S-/N-terc-butoxi-karbonil-L-fenil-alanil-N(im)-(2,4-dinitro-fenil)-L-hisztidil-amino-/4-ciklohexil-butil]-karbamid (N-izopentil-N'-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-(imi-DNP-His)-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid); előállítható a következő lépésekkel: 1. bróm-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2-on reakciója NaN_3 -mal DMF-ben 0 °C hőmérsékleten 1-azido-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2-onná (op.: $58-59$ °C), redukció NaBH_4 segítségével metanolban 1-azido-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2S-ollá (op.: $170-171$ °C, emellett keletkezik 1-azido-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2R-ol, op.: $69-71$ °C, amely kromatográfián elválasztható a 2S-epimertől), hidrogénezés Pd-C katalizátoron metanolban 1-amino-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2S-ollá (op.: $110-115$ °C, analóg: 1-amino-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2R-ol, op.: $116-117$ °C), reakció izopentil-izocianáttal THF-ben (2 óra, 20 °C) N-izopentil-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamiddá (op.: $160-162$ °C), a BOC-csoport lehasztása $4n$ HCl-lel dioxánban, reakció BOC-(imi-DNP-His)-OH-val N-izopentil-N'-(2S-hidroxi-3S-(BOC-(imi-DNP-His)-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamiddá, a BOC-csoport ismételt lehasztása és reakció BOC-Phe-OH-val), 2 g 2-merkaptó etanol, 20 ml DMF és 20 ml víz elegyét kevertetés közben 20 °C hőmérsékleten vizes nátrium-karbonát oldattal pH = 8 értékre állítjuk és 2 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten kevertetjük. A szokásos feldolgozás után $0,8\text{ g}$ N-izopentil-N'-/2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamidot kapunk. Op.: $132-134$ °C.

A megfelelő (imi-DNP-His)-származék hasztásával analóg módon kapjuk:

N-(2S-hidroxi-3S-BOC-alfa-Nal-His-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamid (op.: 134 °C, előállítás: N-/2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 82 °C, bomlik) és N-/2S-hidroxi-3S-BOC-alfa-Nal-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 107 – 108 °C) keresztül).

N-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 156 °C, előállítás: 2S-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil-amin és trimetil-szilil-izocianát reakciója THF-ben N-(2S-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamiddá (op.: 61 °C), majd N-/2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon és N-/2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon keresztül).

N-izopropil-N'-/2S-hidroxi-3S-(IPOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 206 – 208 °C),

N-szek-butil-N'-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 199 °C /bomlik/).

N-ciklohexil-N'-/2S-hidroxi-3S-(IPOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 189 °C /bomlik, előállítás: N-ciklohexil-N'-/2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 80 °C /bomlik/) és N-ciklohexil-N'-/2S-hidroxi-3S-IPOC-Phe-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 182 °C /bomlik/) keresztül),

N-ciklohexil-N'-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 146 °C /bomlik, előállítás: 2S-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil-amin (olaj), N-ciklohexil-N'-(2S-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamidon (op.: 75 – 76 °C), N-ciklohexil-N'-/2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 80 °C /bomlik/) és N-ciklohexil-N'-/2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 154 °C /bomlik/) keresztül),

N-izopropil-N'-/2R-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 139 °C),

N-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-izopropil-szulfonamid (op.: 117 °C /bomlik, előállítás: N-/2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-izopropil-szulfonamidon (op.: 87 °C /bomlik/) és N-/2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-(imi-DNP-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-izopropil-szulfonamidon (op.: 130 °C) keresztül).

2. példa

1 g N-izopentil-N'-/2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidot /előállítás: N-izopentil-N'-(2S-hidroxi-3S-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamid reakciója BOC-(imi-BOM-His)-OH-val N-izopentil-N'-/2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamiddá, a BOC-csoport lehasztása és reakciója BOC-Phe-OH-val/ 10 ml

metanolban oldunk, 5 tömeg%-ban Pd-C katalizátoron 20 °C hőmérsékleten és 1 bar (10⁵ Pa) nyomáson hidrogénfelvétel befejeződéséig hidrogénezünk, majd szűrjük, bepároljuk és így 0,84 g N-izopentil-N'-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamidot kapunk, Op.: 132 – 134 °C.

A megfelelő imi-BOM-His-vegyület hidrogénolízisével analóg módon állíthatók elő:

N-izopropil-N'-/2R-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 139 °C /előállítás: N-izopropil-N'-/2R-hidroxi-3S-BOC-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 214 °C /bomlik/) és N-izopropil-N'-/2R-hidroxi-3S-BOC-Phe-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 104 °C) keresztül),

N-izopropil-N'-/2S-hidroxi-3S-(IPOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 206-208 °C /előállítás: N-izopropil-N'-(2S-terc-butil-dimetil-szilil-oxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamidon (op.: 131 °C) és N-izopropil-N'-/2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 184 °C /bomlik/) keresztül),

N-izopropil-N'-/2R-hidroxi-3S-(MC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamid (op.: 152 °C /bomlik, előállítás: N-izopropil-N-(2R-hidroxi-3S-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamidon (hidroklorid, op.: 84 °C), N-izopropil-N'-/2R-hidroxi-3S-BOC-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 214 °C /bomlik/) és N-izopropil-N'-/2R-hidroxi-3S-MC-Phe-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidon (op.: 79 °C /bomlik/) keresztül),

N-izopropil-N'-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-fenil-butil/-karbamid (op.: 208 °C /bomlik/).

3. példa

A 2. példával analóg módon N-/2S-hidroxi-3S-MC-Phe-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbaminsav-izopropil-észterből (op.: 101 – 105 °C, előállítás: 1-amino-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2S-ol reakciója klór-hangyasav-izopropil-észterrel N-/2S-hidroxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil/-karbaminsav-izopropil-észterrel, a BOC csoport lehasztása, reakció BOC-(imi-BOM-His)-OH-val N-/2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbaminsav-izopropil-észterrel, a BOC csoport ismételt lehasztása és reakció MC-Phe-OH-val) N-/2S-hidroxi-3S-(MC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbaminsav-izopropil-észtert kapunk (op.: 90 – 92 °C).

Analóg módon N-/2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbaminsav-izopropil-észterből (op.: 119 – 122 °C) N-/2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-His-amino-4-ciklohexil-butil/-karbaminsav-izopropilésztert kapunk, op.: 170 °C.

Analóg módon állíthatók elő:

N-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbaminsav-izobutylészter (op.: 147 – 149 °C).

4. példa

A 2. példával analóg módon N-(1-metoxi-karbonil-3-metil-butil)-N'-(2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-(imi-BOM-His)-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamidból (op.: 177–179 °C, előállítás: 1-amino-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2S-ol reakciója 1S-metoxi-karbonil-3-metil-butil-izocianáttal THF-ben 2 óra, 20 °C) N-(1S-metoxi-karbonil-3-metil-butil)-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamiddá (op.: 128–129 °C), a BOC csoport lehasítása, reakció BOC-(imi-BOM-His)-OH-val N-(1S-metoxi-karbonil-3-metil-butil)-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamiddá (op.: 73 °C), a BOC csoport ismételt lehasítása és reakció BOC-Phe-OH-val, N-(1S-metoxi-karbonil-3-metil-butil)-N'-(2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamidot kapunk. Op.: 180–182 °C (bomlik).

Analóg módon N-(1S-metoxi-karbonil-3-metil-butil)-N'-(2R-hidroxi-3S-(BOC-Phe-(imi-BOM-His)-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamidból (op.: 87–88 °C) N-(1S-metoxi-karbonil-3-metil-butil)-N'-(2R-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamidot kapunk (op.: 171–172 °C).

5. példa

A 2. példával analóg módon N-/1S-N-(3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-il-metil)-karbamoil-3-metil-butil/-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamidból (op.: 211–213 °C, előállítás: N-(1S-metoxi-karbonil-3-metil-butil)-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamid elszappanosítása 2n NaOH-val dioxánban N-(1S-karboxi-3-metil-butil)-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamiddá (op.: 145–147 °C), reakció 2-amino-metil-3-amino-5,6-dimetil-pirazin/DCCI/HOBt eleggyel N-/1S-N-(3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-il-metil)-karbamoil-3-metil-butil/-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamiddá (op.: 105–106 °C), a BOC csoport lehasítása, reakció BOC-(imi-BOM-His)-OH-val N-/1S-N-(3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-il-metil)-karbamoil-3-metil-butil/-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-(imi-BOM-His)-amino-4-ciklohexil-butil/-karbamiddá (op.: 184–186 °C), a BOC csoport ismételt lehasítása és reakció BOC-Phe-OH-val N-/1S-N-(3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-il-metil)-karbamoil-3-metil-butil/-N'-(2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-karbamidot kapunk (op.: 177–179 °C).

6. példa

A 2. példával analóg módon N-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-(imi-BOM-His)-amino)-4-ciklohexil-butil/-izopropil-szulfonamidból (előállítás: 2S-BOC-amino-3-ciklohexil-propanál reakciója trimetil-szilil-cianid/ ZnI_2 -vel THF-ben 0 °C-on 2-hidroxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butironitrillé (2S- és 2R-epimer elegy), reakció dimetil-terc-butil-szilil-klorid/imidazollal DMF-ben 20

°C hőmérsékleten és ezt követő kromatográfiás szétválasztás 2S-dimetil-terc-butil-szilil-oxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butironitrillé (op.: 83–85 °C, emellett 2R-epimer, op.: 113–114 °C), reakció Raney-nikkelen 10%-os metanolos amóniában 5 bar és 60 °C mellett 2S-dimetil-terc-butil-szilil-oxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil-aminná (olaj), reakció tetrabutil-ammonium-fluoriddal THF-ben 20 °C mellett 1-amino-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-bután-2S-ollá, reakció izopropil-szulfonil-kloriddal $CHCl_3$ /piridin elegyben 5 °C mellett N-(2S-hidroxi-3S-BOC-amino-4-ciklohexil-butil-izopropil-szulfonamidá (op.: 156 °C) és a peptid oldallánc felépítése a 2. példával analóg módon) N-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-izopropil-szulfonamidot kapunk, op.: 117 °C /bomlik/.

Analóg módon állíthatók elő:

N-/2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-metil-szulfonamid (op.: 170 °C),

N-/2S-hidroxi-3S-(IPOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil/-izopropil-szulfonamid (op.: 156 °C).

7. példa

4,77 g N-/1S-N-(3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-il-metil)-karbamoil-3-metil-butil/-N'-(2S-hidroxi-3S-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamid 60 ml diklór-metánban felvett oldatát 1,01 g N-metil-morfolinnal elegyítjük. Kevertetés közben hozzáadunk 3,22 g BOC-Phe-Gly-OH-t, 1,35 g HOBt-t és 2,06 g DCCI 50 ml diklór-metánban felvett oldatát, 14 órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertetjük, a kiváló diciklohexil-karbamidot szűrjük, a szűrletet bepároljuk és a szokásos módon feldolgozzuk. Így 5,5 g N-/1S-N-(3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-il-metil)-karbamoil-3-metil-butil/-N'-(2S-hidroxi-3S-BOC-Phe-Gly-amino-4-ciklohexil-butil)-karbamidot kapunk, op.: 132 °C /bomlik/.

Gyógyszerkészítmények előállítása

A példa: Injekciós készítmény

100 g N-izopentil-N'-(2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil)-karbamid és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 liter kétszer desztillált vízben felvett oldatát 2 n sósavval pH = 6,5 értékre állítjuk, sterilen szűrjük, injekciós üvegekbe töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden injekciós üveg 500 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példa: Szuppozitórium

500 g N-szek-butil-N'-(2S-hidroxi-3S-(BOC-Phe-His-amino)-4-ciklohexil-butil)-karbamid, 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj elegyét megolvastjuk, formába öntjük és hagyjuk lehűlni. Minden szuppozitórium 500 mg hatóanyagot tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű aminosav-származékok előállítására, a képletben

X jelentése 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, vagy morfolino-karbonil-csoport,

Z jelentése -Phe-His-, alfa-Nal-His- vagy -Phe-Gly-,

R₂ jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése cikloalkilrészében 4–7 szénatomos és alkilrészében 1–4 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, vagy alkilrészében 1–4 szénatomos fenil-alkil-csoport,

n értéke 1 vagy 2,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

E jelentése -CONH-, -COO- vagy -SO₂-csoport és

Y jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkilcsoport, 4–7 szénatomos cikloalkilcsoport vagy -CHR³Q általános képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése 2–6 szénatomos alkilcsoport és

Q jelentése 1–5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy aminocsoporttal és/vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált N-(2-pirazinometil)-karbamoil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy

a) valamely a hisztidin imidazol csoportján védett származékot szolvilizáló vagy hidrogenolizáló szerrel kezelünk, vagy

b) (II) általános képletű karbonsavat, a képletben

G¹ jelentése (a) Z¹, (b) Z, vagy

(III) általános képletű amino-vegyülettel reagáltatunk, a képletben

G² jelentése (a) -Z₂-NR²-CHR³-CHOH-(CH₂)_n-NR⁴-E-Y vagy (b) -NR²-CHR³-CHOH-(CH₂)_n-NR⁴-E-Y képletű csoport, és Z¹ + Z² jelentése együtt Z.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű aminosavszármazékot, a képletben X, Z, E, Y, R², R³, R⁴ és n jelentése az 1. igénypontban megadott, gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

