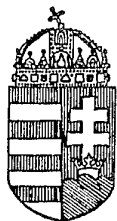


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 848 B

(21) A bejelentés száma: 1191/88

(22) A bejelentés napja: 1988. 03. 11.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 37 07 879 1987. 03. 12. DE

P 37 21 855 1987. 07. 02. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 K 005/02

A 61 K 37/64

(40) A közzététel napja: 1989. 08. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 02. 28. SZKV 92/02

(72) Feltalálók:

dr. Gante, Joachim, Darmstadt (DE)
dr. Raddatz, Peter, Darmstadt (DE)
dr. Sombroek, Johannes, Darmstadt (DE)
Schmitges, Claus J., Gross-Umstadt (DE)
dr. Minck, Klaus-Otto, Ober-Ramstadt (DE)

(73) Szabadalmaz:

Merck Patent GmbH., Darmstadt (DE)

(54) **Eljárás renin-gátló hatású peptid-származékok és hatóanyagként e
vegyületket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárás az új, (I) általános képlettű vegyületek – a képletben

X jelentése A-O-CO- vagy R¹-C_mH_{2m}-CO- általános képletű csoport,

Z jelentése Phe-Gly, Phe-βACa vagy Phe-His,

E jelentése vegyértékkötés, vagy Ile vagy Leu,

D jelentése -CH₂-CHOH-CH₂OH, -C₂H_{2z}-SO₂-R¹⁵, egy R¹⁴H_{2y}-csoport vagy egy (a) általános képletű csoport,

R¹ jelentése morfolino-, piperazino-, piperidino-, pirrolidino- vagy tiomorfolinocsoport,

R³ jelentése (4–7 szénatomos)cikloalkil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-csoport vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport,

R⁹ jelentése hidrogénatom vagy -NH₂,
R¹⁴ jelentése -NH₂, -NHA, -NA₂ vagy pirimidin-2-il-amino-csoport,

R¹⁵ jelentése -NH₂ csoport,

A jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

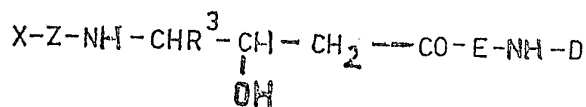
m értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

y értéke 0, 1 vagy 2, és

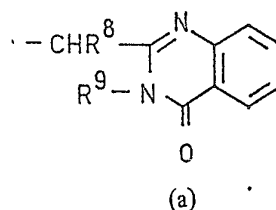
z értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6,

mimellett a vegyületben előforduló aminosavak és szénatomok L-, illetve S-konfigurációban vannak – és savaddíciós sóik előállítására vonatkozik.

A fenti vegyületek gátolják az emberi plazmareninnek aktivitását, így gyógyászati készítmények hatóanyagként különféle szív-, keringési- és érrendszeri betegségek kezelésére használhatók.



(I)



A leírás terjedelme: 10 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 204 848 B

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új peptid-származékok és sóik és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

X jelentése A-O-CO- vagy $R^1-C_mH_{2m}-CO$ általános képletű csoport,

Z jelentése Phe-Gly, Phe- β Ala vagy Phe-His,

E jelentése vegyértékkötés, vagy Ile vagy Leu,

D jelentése $-CH_2-CHOH-CH_2OH$, $-C_2H_4-SO_2-$, R^{15} , egy, a benzolgyűrűben $R^{14}SO_2-$ vagy $R^{15}-CO-$ csoporttal szubsztituált fenil- C_6H_4- csoport vagy egy (a) általános képletű csoport,

R^1 jelentése morfolino-, piperazino-, piperidino-, pirrolidino- vagy tiomorfolinocsoport,

R^3 jelentése (4-7 szénatomos) cikloalkil- (1-4 szénatomos) alkil-csoport,

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy fenil- (1-4 szénatomos) alkil-csoport,

R^9 jelentése hidrogénatom vagy $-NH_2$,

R^{14} jelentése $-NH_2$, $-NHA$, $-NA_2$ vagy pirimidin-2-il-amino-csoport,

R^{15} jelentése $-NH_2$ csoport,

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

m értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

y értéke 0, 1 vagy 2, és

z értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6,

mimellett a vegyületben előforduló aminosavak és szénatomok L-, illetve S-konfigurációban vannak.

A találmány szerinti eljárás a fenti (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállítására vonatkozik.

Hasonló vegyületeket ismertetnek az A-77028 számú európai szabadalmi leírásban.

Célunk olyan új vegyületek előállítása volt, amelyek értékes tulajdonságokkal rendelkeznek, és különösen gyógyászati készítmények hatóanyagaként használhatók.

Vizsgálataink szerint az (I) általános képletű vegyületek és sóik igen értékes tulajdonságokkal rendelkeznek. Mindenekelőtt gátolják az emberi plazmareninek aktivitását. Ezt a hatást például F. Fyhrquist és munkatársa [Clin. Chem. 22, 250-256 (1976)] eljárása szerint mutathatjuk ki. Figyelemreméltó, hogy ezek a vegyületek igen specifikusan gátolják a reninetet; más aszpartil-proteinázok – például a pepszin és katepszin D – gátlására ezekből a vegyületekből rendszerint sokkal nagyobb koncentráció szükséges.

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat gyógyszerkészítmények hatóanyagaként a humán- és állatgyógyászati területén alkalmazhatjuk, különösen szív-, keringési és érrendszeri betegségek megelőzésére és kezelésére, mindenekelőtt magas vérnyomás, szívelégtelenség és hiperaldoszteronizmus esetén. Ezenkívül a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek diagnosztikai célokra is használhatók, hogy a magas vérnyomásban vagy hiperaldoszteronizmusban szenvedő betegekben kimutassuk a renin-aktivitás lehetséges szerepét a kóros állapot fenntartásában.

A leírásban az aminosavmaradékok jelölésére hasz-

nált rövidítések egy $-NR'-R''-CO-$ csoportot jelentenek, rendszerint $-HN-CHR-CO-$ csoportot, ahol R , R' és R'' az egyes aminosavak ismert, specifikus csoportjait jelentik, az alábbi aminosavak esetén:

5 β Ala B-alanin

Gly glicin

His hisztidin

Ile izoleucin

Leu leucin

10 Phe fenilalanin

A leírásban használt egyéb rövidítések jelentése az alábbi:

BOC terc-butoxi-karbonil-csoport

15 imi-BOM benzil-oxi-metil-csoport az imidazolgyűrű 1-es helyzetében

CBZ benzil-oxi-karbonil-csoport

DNP 2,4-dinitro-fenil-csoport

20 imi-DNP 2,4-dinitro-fenil-csoport az imidazolgyűrű 1-es helyzetében

ETNCN-etil-karbamoil-csoport

ETOC etoxi-karbonil-csoport

FMOC 9-fluorenil-metoxi-karboil-csoport,

IPNCN-izopropil-karbamoil-csoport

IPOC izopropoxi-karbonil-csoport

25 MC morfolino-karbonil-csoport

OMe metil-észter

OEt etil-észter

PBB 4-fenil-2-benzil-butiril-csoport

POA fenoxi-acetil-csoport

30 DCCI diciklohexil-karbodiimid

HOBT 1-hidroxi-benzotriazol.

Amennyiben a fenti aminosavak több enantiomer formában előfordulhatnak, úgy azok a leírásban – például az (I) általános képletű vegyületek részeként – az L-aminosavakat értjük. Amennyiben a leírásban a fenti rövidítések szerepelnek, a fenti aminosavak alatt mindig az L-formákat értjük, hacsak attól eltérő formára határozottan nem utalunk.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket és savaddíciós sóikat úgy állítjuk elő, hogy (a₁) egy (II) általános képletű karbonsavat – a képletben

G^1 jelentése (a) Z^1 ,

(b) Z,

45 (c) Z-W

(d) Z-W-E¹,

(e) Z-W-E, és

W jelentése $-NH-CHR^3-CH(OH)-CH_2-CO-$ csoport –

50 egy (III) általános képletű aminnal – a képletben

G^2 jelentése (a) $-Z^2-W-E-NH-D$,

(b) $-W-E-NH-D$,

(c) $-E-NH-D$,

(d) $-E^2-NH-D$,

55 (e) $-NH-D$,

$E^1 + E^2$ jelentése együtt E, és

$Z^1 + Z^2$ jelentése együtt Z, mely vegyületekben a hisztidin iminocsoportja védett –

60 reagáltatunk, és a védőcsoportot adott esetben lehasítjuk, vagy

(a₂) egy (I) általános képletű vegyületnek megfelelő, a hisztidin iminocsoportján védett származékból szolvilizálószerrel vagy hidrogenolizálószerrel a védőcsoportokat eltávolítjuk, és kívánt esetben

- (i) a D jelentésére megadott (a) általános képletű csoportban levő aminocsoportot redukálószerrel kezelve lehasítjuk, és/vagy
(ii) egy kapott (I) általános képletű vegyületet savval kezelve sóvá alakítunk.

A leírásban – hacsak azt kifejezetten másként nem jelezzük – az X, Z, E, D, R¹ – R¹⁴, m, y, z, G¹, G², E¹, E², Z¹, Z² és W csoportok, illetve szimbólumok jelentése a fentiekben az (I), (II) és (III) általános képletekre megadott.

A fenti képletekben A 1–6, előnyösen 1, 2, 3 vagy 4 szénatomos alkilcsoport lehet, előnyösen metil-, továbbá etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szekbutil- vagy terc-butilcsoport, továbbá pentil-, 1-, 2- vagy 3-metil-butil-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propil-, 1-etil-propil-, hexil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentil-, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2-3- vagy 3,3-dimetil-butil-, 1- vagy 2-etil-propil-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetil-propilcsoport is lehet.

A (4–7 szénatomos)cikloalkil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport előnyösen ciklobutil-metil-, 2-ciklobutil-etil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, 2-ciklohexil-etil-csoportot jelent.

R¹ jelentése előnyösen A, különösen előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoport, továbbá előnyösen pirrolidino-, piperidino- vagy morfolinocsoportot jelenthet.

R³ jelentése előnyösen ciklohexil-metil-csoport.

R⁸ jelentése előnyösen izopropil-, izobutil-, szekbutil- vagy benzilcsoport, további előnyös jelentése a hidrogénatom, metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport.

R¹⁴ jelentése előnyösen -NH₂-, -NHCH₃-, -N(CH₃)₂, továbbá 2-pirimidin-amino-csoport.

Az m paraméter jelentése előnyösen 0, 1 vagy 2; y értéke előnyösen 0 vagy 1; és z értéke előnyösen 2.

X jelentése előnyösen alkoxi-karbonil-csoport – például ETOC, IPOC vagy BOC –; vagy MC. X jelentése különösen előnyösen BOC vagy MC.

Z jelentése Phe-Gly, Phe-His, továbbá Phe-βAla.

E előnyösen vegyértékkötést jelent, vagy jelentése Ile vagy Leu.

D jelentése előnyösen -CH₂-CHOH-CH₂OH-, -(CH₂)₂-SO₂NH₂, vagy -o-, -m- vagy különösen -p-C₆H₄-SO₂NH₂, -o-, -m- vagy különösen -p-CH₂C₆H₄-SO₂NH₂, -o-, -m- vagy különösen -p-C₆H₄-SO₂NHCH₃, -o-, -m- vagy különösen -p-C₆H₄-SO₂N(CH₃)₂, -o-, -m- vagy különösen -p-C₆H₄-SO₂NH-pirimidin-2-il-, -o-, -m- vagy különösen -p-C₆H₄-CONH₂, 3H-kinazolin-4-on-2-il-CHR⁸- vagy 3-amino-3H-kinazolin-4-on-2-il-CHR⁸-csoport.

W jelentése -NH-CHR³-CHOH-CH₂-CO-, különösen -NH-CH(ciklohexil-metil)-CHOH-CH₂-CO- (rövidítve AHCP, a 4-amino-3-hidroxi-5-ciklohexil-pentánsavból levezetve); továbbá -NH-CH(CH₂CH₂-ciklohexil)-CHOH-CH₂-CO- (rövidítve AHCH, a 4-ami-

no-3-hidroxi-6-ciklohexil-hexánsavból levezetve).

A W csoport két királis centrummal rendelkezik. Az X és D szimbólummal jelölt csoportokban további királis centrumok is előfordulhatnak. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek különféle – optikailag aktív vagy optikailag inaktív – formában létezhetnek. Az (I) általános képlet az összes ilyen formákat magában foglalja. W jelentésében előnyösek a 3S-hidroxi-4S-amino-enantiomerek. Ha az egyes anyagok esetén másként nem jelöljük, az AHCP és AHCH rövidítések mindig a 3S,4S-formát jelentik.

A fentieknek megfelelően előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a fenti csoportok közül legalább egy a fentiekben előnyösként megadott jelentéssel bír. Az (I) általános képletű vegyületek néhány előnyös csoportját az alábbi, (Ia) – (Ig) részképletekkel jellemezhetjük, amelyek olyan (I) általános képletű vegyületeknek felelnek meg, ahol

(Ia): X jelentése BOC;

(Ib): Z jelentése Phe-Gly vagy Phe-His;

(Ic): Z jelentése Phe-His;

(Id): W = NH-CHR³-CHOH-CH₂-CO- jelentése AHCP;

(Ie): E jelentése vegyértékkötés;

(If): X jelentése BOC;

Z jelentése Phe-His vagy Phe-Gly;

W jelentése AHCP;

E jelentése vegyértékkötés;

(Ig): X jelentése BOC, és

Z jelentése Phe-Gly vagy Phe-His.

Különösen előnyösek az (I*), illetve (Ia*) – (Ig*) képlettel jelölt vegyületek, amelyek olyan (I), illetve

(Ia) – (Ig) képletnek felelnek meg, ahol

D jelentése -CH₂CHOH-CH₂OH-, -p-C₆H₄-SO₂NH₂ vagy 3-R⁹-3H-kinazolin-4-on-2-il-CHR⁸-csoport;

az (I'), valamint (Ia') – (Ig') képlettel jelölt vegyületek, amelyek olyan (I), illetve (Ia) – (Ig) képletnek felelnek meg, ahol

D jelentése -CH₂-CHOH-CH₂OH;

az (I''), valamint (Ia'') – (Ig'') képlettel jelölt vegyületek, amelyek olyan (I), illetve (Ia) – (Ig) képletnek felelnek meg, ahol

D jelentése -p-C₆H₄-SO₂NH₂;

az (I'''), valamint (Ia''') – (Ig''') képlettel jelölt vegyületek, amelyek olyan (I), illetve (Ia) – (Ig) képletnek felelnek meg, ahol

D jelentése 3-R⁹-3H-kinazolin-4-on-2-il-CHR⁸-,

R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy benzilcsoport,

R⁹ jelentése hidrogénatom vagy -NH₂,

az I⁰, valamint (Ia⁰) – (Ig⁰) képlettel jelölt vegyületek, amelyek olyan (I), illetve (Ia) – (Ig) képletű vegyületnek felelnek meg, ahol

D jelentése 3H-kinazolin-4-on-2-il-CHR⁸- vagy 3-amino-3H-kinazolin-4-on-2-il-CHR⁸ és

R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport;

az (I⁰⁰), valamint (Ia⁰⁰) – (Ig⁰⁰) képlettel jelölt vegyületek, amelyek olyan (I), illetve (Ia) – (Ig) képletű

vegyületnek felelnek meg, ahol

D jelentése 3H-kinazolin-4-on-1-il-CHR⁸- vagy 3-amino-3H-kinazolin-4-on-2-il-CHR⁸-és

R⁸ jelentése szek-butil- vagy izobutylcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket, és az előállításukhoz használt kiindulási vegyületeket is ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, amelyeket például összefoglaló könyvekben, így Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Theime-Verlag, Stuttgart irodalmi helyen, továbbá az A-45665, A-77028, A-77029, A-81763 számon közzétett európai szabadalmi leírásokban ismertetnek, olyan reakciókörülmények között, amelyek az adott reakciónak ismerten megfelelnek. Emellett természetesen alkalmazhatunk önmagában ismert, itt közelebbről nem ismertetett módosításokat is.

A kiindulási anyagokat kívánt esetben in situ is leő állíthatjuk, vagyis azokat a reakcióelegyből való izolálás nélkül, azonnal továbbalakítjuk (I) általános képletű vegyületekké.

Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy azokat védett származékaikból szolválissal, különösen hidrolízissel, vagy hidrogenolízissel szabaddá tesszük.

A szolválisis, illetve hidrogenolízis számára előnyös kiindulási anyagok közé az egyébként (I) általános képlettel jellemezhető vegyületek, amelyekben egy vagy több szabad amino- és/vagy hidroxilcsoport helyett védett amino- és/vagy hidroxilcsoport van; különösen azok, amelyek egy, a nitrogénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom helyett egy amino-védőcsoportot tartalmaznak, például az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek egy His csoport helyett egy N(im)-R¹⁵-His csoportot tartalmaznak, ahol

R¹⁵ egy amino-védőcsoportot, például BOM vagy DNP csoportot jelent.

Kiindulási vegyületeként előnyösen továbbá azok az (I) általános képletű vegyületnek megfelelő vegyületek, amelyek egy hidroxilcsoport hidrogénatomja helyett hidroxil-védőcsoportot tartalmaznak, ilyenek például az (V) általános képletű vegyületek, a képletben

R¹⁶ jelentése hidroxil-védőcsoport.

A kiindulási vegyületben több – azonos vagy eltérő – védett amino- és/vagy hidroxilcsoport is lehet. Abban az esetben, ha a vegyületben különféle védőcsoportok találhatók, azokat sok esetben szelektíven hasíthatjuk le.

Amino-védőcsoport alatt a szokásos csoportokat értjük, amelyek alkalmasak egy aminocsoportot a kémiai reakciótól védeni (blokkolni), de amelyek a molekula más helyén a kívánt reakció lejátsszódása után könnyen eltávolíthatók. A fenti csoportokra példaként a szubsztituátlan vagy szubsztituált acil-, aril- (például DNP), aralkoxi-metil- (például BOM) vagy aralkilcsoportokat (például benzil-, 4-nitro-benzil- vagy trifenil-metil-csoport) említhetjük. Mivel az amino-védőcsoportokat a kívánt reakció lejátsszódása után eltávolítjuk, azok fajtája és mérete általában nem kritikus; előnyösek azonban az 1-20, előnyösen 1-

8 szénatomos fenti csoportok. Az acilcsoport a fenti eljárásban a lehető legtágabb értelmű, magában foglalja az alifás, aralifás, aromás vagy heteroaromás karbonsavakból vagy szulfonsavakból levezethető csoportokat, valamint különösen az alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil- és mindeneke előtt az aralkoxi-karbonil-csoportokat. A fenti acilcsoportokra példaként az alkanoilcsoportokat – például acetil-, propionil- vagy butirilcsoportot –, aralkanoilcsoportokat – például fenil-acetil-csoportot –, aroilcsoportokat – például benzoil- vagy toluilcsoportot –, aril-oxi-alkanoil-csoportokat – például POA-t –, alkoxi-karbonil-csoportokat – például metoxi-karbonil-, ETOC-t, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, BOC-t, 2-jód-etoxi-karbonil-csoportot –, aralkil-oxi-karbonil-csoportokat – például CBZ-t (karbobenzoxics csoportot), 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-csoportot, FMOC-t – említhetjük. Előnyösen amino-védőcsoportok a DNP és BOM, továbbá a CBZ, FMOC, benzil- és acetil-csoport.

Hidroxil-védőcsoportok alatt szintén olyan szokásosan használt csoportokat értünk, amelyek alkalmasak a hidroxilcsoport védésére (blokkolására) a molekula más részein végbemenő, kívánt kémiai átalakítások alatt, és azok lejátsszódása után könnyen eltávolíthatók. A fenti csoportok jellegzetes képviselőiként említhetjük a szubsztituátlan vagy szubsztituált aril-, aralkil- vagy acilcsoportokat, továbbá az alkilcsoportokat is. A hidroxil-védőcsoportok fajtája és mérete nem kritikus, mivel azokat a kívánt kémiai reakció lejátsszódása után eltávolítjuk, előnyösen azonban az 1-20, különösen az 1-10 szénatomos fenti csoportok. Hidroxil-védőcsoportként például benzil-, p-nitrobenzoil-, p-toluolszulfonil- vagy acetilcsoportot használhatunk, amelyek közül különösen előnyös a benzil- és acetilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek kiindulási anyagként használt védett származékait az aminosav- és peptidkémia területén szokásosan használt eljárásokkal állíthatjuk elő, amelyek például a fent említett irodalmi helyekről és szabadalmi leírásokból ismeretek, így például Merrifield-féle szilárd fázisú eljárással is.

Az (I) általános képletű vegyületet annak védett származékából az adott védőcsoporttól függően például erős savakkal – célszerűen trifluor-ecetsavval vagy perklórsavval, vagy más, erős szerves savval, például sósavval vagy kénsavval, vagy erős szerves karbon-savakkal, például triklór-ecetsavval vagy szulfonsavakkal, így benzol- vagy p-toluolszulfonsavval – végzett kezeléssel szabadíthatjuk fel. A reakciót további, inert oldószer jelenlétében is lejátsszhatjuk, ennek alkalmazása azonban nem mindig szükséges. Inert oldószerként előnyösen szerves karbonsavakat, így ecetsavat; étereket így tetrahidrofuránt vagy dioxánt; amidokat, így dimetil-formamidot (DMF-et); halogénezett szénhidrogéneket, így diklór-metánt; továbbá alkoholokat, így metanolt, etanolt vagy izopropanolt; valamint vizet használhatunk. Ezenkívül a fent említett oldószerek elegyei is alkalmazhatók. A trifluor-ecetsavat előnyösen feleslegben használjuk, további

oldószer hozzáadása nélkül, a perklorosavat pedig ecetsav és 70%-os perklorosav 9:1 térfogatarányú elegyeként. A védőcsoport lehasítására a reakcióhőmérséklet célszerűen kb. 0 °C és kb. 50 °C között lehet, előnyösen 15 és 30 °C közötti hőmérsékleten (szobahőmérsékleten) dolgozunk.

A BOC-csoportot például előnyösen 40% trifluoracetosavat tartalmazó metilén-kloriddal, vagy kb. 3–5 n dioxános hidrogén-klorid-oldattal hasítjuk le, 15 és 30 °C közötti hőmérsékleten, az FMOC-csoportot kb. 5–20%-os dimetil-formamidos dimetil-amin-, dietil-amin- vagy piperidinoldattal, 15 és 30 °C közötti hőmérsékleten. A DNP-csoportot például kb. 3–10%-os, dimetil-formamid-víz eleggyel készült 2-merkaptó-
 10 etanol-oldattal is lehasítjuk, 15 és 30 °C közötti hőmérsékleten.

A hidrogenolízissel eltávolítható védőcsoportok – például BOM, CBZ vagy benzilcsoport – katalizátor, például nemesfémkatalizátor, így palládium jelenlétében végzett hidrogénezéssel hasíthatók le, a katalizátort célszerűen hordozóra – például szénhordozóra – felvive használjuk. Oldószerként például egy fent említett oldószert használhatunk, különösen például alkoholokat, így metanolt vagy etanolt, vagy amidokat, így dimetil-formamidot. A hidrogenolízis rendszerint kb. 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten játszható le, kb. 1×10^5 és kb. 2×10^7 Pa közötti nyomáson, előnyösen 20–30 °C-on és 1×10^5 – 1×10^6 Pa nyomáson dolgozunk. A CBZ-csoportot például 5–10% fém
 20 tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, metanolban, 20–30 °C-on könnyen eltávolíthatjuk hidrogenolízissel.

Az (I) általános képletű vegyületeket közvetlenül is előállíthatjuk, peptid-szintézissel, egy (II) általános képletű karbonsavból és egy (III) általános képletű aminből.

Karbonsavként például eg $X-Z-OH$, $X-Z-W-OH$ vagy $X-Z-W-E-OH$ általános képletű vegyületet, amiként pedig egy $H-W-E-NH-D$, $H-E-NH-D$ vagy $N-NH-D$ általános képletű vegyületet használhatunk. A peptidkötést azonban a Z, illetve E csoporton belül is kialakíthatjuk; ekkor egy $X-Z^1-OH$, illetve $H-Z-W-E^1-OH$ általános képletű karbonsavat reagáltatunk egy $H-Z^2-W-E-NH-D$, illetve $H-E^2-NH-D$ általános képletű aminnal, ahol $Z^1 + Z^2 = Z$, illetve $E^1 + E^2 = E$. A szintézist célszerűen szokásos módon, például a Houben-Weyl [1.c., 15/II kötet, 1-806. oldal (1974)] irodalmi helyen leírtak szerint végezzük.

A reakciót előnyösen dehidratálószer – például egy karbodiimid, így DCCI, vagy dimetil-amino-propil-
 50 etil-karbodiimid, továbbá propánfoszforsavanhidrid [Angew. Chem. 92, 129 (1980)], difenil-foszforil-azid vagy 2-etoxi-N-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidro-kinolin jelenlétében, inert oldószerben – például halogénezett szénhidrogénben, így diklór-metánban; éterben, így tetrahidrofuranban vagy dioxánban; amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban; nitrilben, így acetonitrilben – játszhatjuk le, -10 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0–30 °C-on.

A (II), illetve (III) általános képletű vegyületek he-

lyett azok megfelelő, reakcióképes származékát is használhatjuk a fenti reakcióban, például olyan származékokat, amelyekben a reakcióképes csoportokat átmenetileg védőcsoportokkal védjük. A (III) általános képletű aminosavszármazékokat például aktív észterek formájában használhatjuk, amelyeket célszerűen in situ állítunk elő, például HOBt vagy N-hidroxiszukcinimid hozzáadásával.

A (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületek többsége ismert. Amennyiben ezek új vegyületek, ismert eljárásokkal – például a peptid-szintézisre és védőcsoport eltávolításra fent ismertetett eljárásokkal – előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületben a D jelentésére megadott (a) általános képletű csoportban levő aminos
 15 csoportot redukálószerrel kezelve lehasíthatjuk.

Így az R^9 helyén aminocsoportot tartalmazó vegyületeket R^9 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületekké alakíthatjuk redukálószerrel, célszerűen Raney-nikkellel, alkoholban – például izopropanolban – 20 °C és 120 °C közötti hőmérséklettartományban végzett kezeléssel.

Az (I) általános képletű bázisokat szokásos módon savval kezelve a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatjuk. A fenti célra előnyösen gyógyszeratilag megfelelő
 25 savakat használunk. Használhatunk szerves savakat, például kénsavat, salétromsavat, hidrogén-halogenideket, így hidrogén-kloridot vagy hidrogén-bromidot, foszforsavakat, így ortofoszforsavat, szulfaminsavat; továbbá szerves savakat, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy-
 30 vagy több-bázisú karbonsavakat, szulfonsavakat vagy szulfátokat, például hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borotványkősavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, benzoetsavat, szalicilsavat, 2- vagy 3-fenil-propionsavat, citromsavat, glukuronsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etándiszulfonsavat, 2-hidroxi-etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat, naftalin-mono- és diszulfonsavat, lauril-szulfátot. A gyógyszeratilag nem megfelelő savakkal képezett savaddíciós sókat – például pikrátokat – az (I) általános képletű vegyületek izolá-
 40 lására és/vagy tisztítására használhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sókat gyógyszerati készítmények előállítására használhatjuk. A gyógyszerati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyszeratilag elfogadható sóit legalább egy hordozó- vagy egyéb segédanyaggal és kívánt esetben egy vagy több további hatóanyaggal összekeverjük, és megfelelő dózisformává alakítjuk. Az így kapott gyógyszerati készítményeket a humán- és állatgyógyászati területén használhatjuk.

Hordozóanyagként szerves vagy szervesetlen anyagokat használhatunk, amelyek enterális – például orális vagy rektális – vagy parenterális alkalmazás, vagy inhaláló-spray formában való alkalmazásra megfelelőnek, és amelyekkel a találmány szerinti eljárással elő-
 60

állított vegyületek nem reagálnak. A hordozóanyagokra példaként a vizet, növényi olajokat, benzil-alkoholt, polietilénlikolt, glicerintriacetátot és más zsírsav-gliceridet, zselatint, szója-lecitint, szénhidrátot, például laktózt vagy keményítőt, magnézium-sztearátot, talkumot, cellulózt említhetjük.

Orális alkalmazásra például tablettát, dragsét, kapszulát, szirupot, szörpöt vagy cseppet készíthetünk; különösen előnyösek a gyomorsavval szemben ellenálló bevonattal, illetve kapszula-burokkal ellátott lakk-bevonatos tabletták, illetve kapszulák. Rektális alkalmazásra kúpokat, parenterális alkalmazásra oldatokat, előnyösen olajos vagy vizes oldatokat, továbbá szuszpenziókat, emulziókat és implantátumokat használhatunk. Inhaláló-spray céljára olyan spray-keket használhatunk, amelyek a hatóanyagot a hajtógáz-elegyben (például fluor-klór-szénhidrogénekben) oldott vagy szuszpendált állapotban tartalmazzák. A hatóanyagot emellett célszerűen mikronizált formában használjuk, amelyhez egy vagy több gyógyszerileg elfogadható oldószert – például etanolt – adhatunk. Az inhalálódásokat a szokásos inhalátorok segítségével adagolhatjuk. A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületeket liofilizálhatjuk is, és a kapott liofilizátumot például injekciós készítmények sterilizálhatjuk, és/vagy azok tartalmazhatnak segédanyagokat, így konzerválószerkeket, stabilizálószerkeket, és/vagy térhálósítószerkeket, emulgeátorokat, ozmotikus nyomást befolyásoló sókat, pufferanyagokat, színező- és/vagy aromaanyagokat is. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerati készítmények kívánt esetben egy vagy több egyéb hatóanyagot, például egy vagy több vitamint is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket általában más ismert, kereskedelmi forgalomban levő peptidekhez, különösen az A-77028 európai szabadalmi leírásban ismertetett vegyületekhez hasonló dózisban adagolhatjuk, a dózis előnyösen kb. 100 mg és 30 g, különösen 500 mg és 5 g között lehet, dózisegységenként. A napi dózis előnyösen kb. 2 és 600 mg/kg testtömeg között van. Az egyes esetekben adott mennyiség azonban különböző faktoroktól, például az alkalmazott vegyület hatásosságától, a kezelendő alany korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától és nemétől, a fogyasztott tápláléktól, az adagolás időpontjától és módjától, a kiválasztódás sebességétől, az adott betegség súlyosságától és a használt egyéb gyógyszerektől függ. A parenterális alkalmazási forma előnyös.

A leírás példáiban szokásos feldolgozás alatt a következő műveletsort értjük: a reakcióelegyhez – szükség esetén – vizet adunk, semlegesítjük, éterrel vagy diklór-metánnal extraháljuk, a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, bepárooljuk és szilikagélén kromatografálva és/vagy kristályosítással tisztítjuk. Az $[\alpha]$ értékek alatt $[\alpha]_D^{20}$ értéket értünk, metanolban $c = 1$ esetén meghatározva.

1.példa

978 mg 2-[1S-{3S-hidroxi-4S-[N-(terc-butoxi-karbonil)-L-fenilalanil-N(imi)-(2,4-dinitro-fenil)-L-hisztidil-amino]-5-ciklohexil-pentanoil-amino}-3-metil-1-butil]-3H-kinazolin-4-on – rövidítve 2-[1S-(BOC-Phe-imi-DNP-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3H-kinazolin-4-on, amelyet úgy állítunk elő, hogy BOC-Leu-OH-t antranilsav-metil-észterrel reagáltatunk; a kapott 2-(BOC-Leu-amino)-benzoesav-metil-észtert (olaj) hidrazin-hidráttal reagáltatjuk; a kapott 2-(1S-BOC-amino-3-metil-butil)-3-amino-3H-kinazolin-4-ont (olvadáspontja 110–115 °C bomlás közben, $[\alpha] = -47,1^\circ$ (izopropanolban Raney-nikkel 5 óra kereszttől forraljuk; a kapott 2-(1S-BOC-amino-3-metil-butil)-3H-kinazolin-4-ont (olvadáspontja 215 °C bomlás közben, $[\alpha] = -48,5^\circ$ (4 n dioxános hidrogén-kloriddal kezelve lehasítjuk a BOC-védőcsoportot; az így kapott 2-(1S-amino-3-metil-butil)-3H-kinazolin-4-on-dihi drogén-kloridot (olvadáspontja 275 °C, bomlás közben, $[\alpha] = -28,4^\circ$ (BOC-AHCP-OH(DCC)HOBT-vel reagáltatjuk; a kapott 2-(1S-BOC-AHCP-amino-3-metil-butil)-3H-kinazolin-4-on BOC-csoportját lehasítjuk, és a vegyületet BOC-imi-DNP-His-OH-val kondenzáljuk; a kapott 2-(1S-BOC-imi-DNP-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-3H-kinazolin-4-on BOC-csoportját lehasítjuk, és a kapott vegyületet BOC-Phe-OH-val reagáltatjuk –, 2 g 2-merkapto-etanol, 20 ml dimetil-formamid és 20 ml víz elegyét keverés közben, 20 °C-on vizes nátrium-karbonát-oldattal pH 8-ra állítjuk. A szokásos feldolgozás után 2-[1S-{3S-hidroxi-4S-[N-(terc-butoxi-karbonil)-L-fenilalanil-L-hisztidil-amino]-5-ciklohexil-pentanoil-amino}-3-metil-butil]-3H-kinazolin-4-ont (rövidítve 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3H-kinazolin-4-ont) kapunk, olvadáspontja 147–149 °C.

A fentiek szerint eljárva, a megfelelő imi-DNP-származékokból a védőcsoport lehasításával kapjuk az alábbi vegyületeket is:

3-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-propán-1,2-diol, olvadáspontja 180–182 °C,
3-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-propán-1,2-diol,
2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-etánszulfonamid, olvadáspontja 182 °C,
2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-etánszulfonamid,
o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonamid,
o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonamid,
m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonamid,
m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonamid,
N⁴-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile)-szulfanilamid, olvadáspontja 182 °C,
N⁴-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu)-szulfanilamid, olvadáspontja 146–147 °C,
p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-metil)-benzolszulfonamid, olvadáspontja 227 °C,

p-[2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-etil]-benzolszulfonamid,
 o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid, olvadáspontja 157 °C,
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid, olvadáspontja 168 °C,
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 o-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonamid,
 o-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonamid,
 m-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonamid,
 p-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonamid,
 p-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonamid,
 o-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 o-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 m-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 m-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 p-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 p-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N-metil-amid,
 o-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 o-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 m-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 m-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 p-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,
 p-(morfolino-acetil-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolszulfonsav-N,N-dimetil-amid,

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-etil]-3H-kinazolin-4-on,
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-etil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on [2-(BOC-Ala-amino)-benzoesav-metil-észterből (olvadáspontja 110–112 °C) előállítva],
 2/[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-metil-propil]-3H-kinazolin-4-on,
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-metil-propil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on, olvadáspontja 127 °C,
 [2-(BOC-Val-amino)-benzoesav-metil-észterből (olvadáspontja 151–155 °C) előállítva],
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-metil-butil]-3H-kinazolin-4-on,
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-metil-butil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on, olvadáspontja 120 °C (bomlás közben) [2-(1S-BOC-amino-2S-metil-butil)-3-amino-3H-kinazolin-4-onból (olvadáspontja 110–115 °C, $[\alpha] = -41,9^\circ$ (és 2-(1S-amino-2S-metil-butil)-3-amino-3H-kinazolin-4-onból (olvadáspontja 105 °C bomlás közben, $[\alpha] = -4,4^\circ$) előállítva],
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on, olvadáspontja 125–128 °C,
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-fenil-etil]-3H-kinazolin-4-on,
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-fenil-etil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on, olvadáspontja 198 °C
 [2-(BOC-Phe-amino)-benzoesav-metil-észterből (olvadáspontja 145–147 °C) előállítva].

2. példa

1 g 2[1S-[BOC-Phe-(imi-BOM-His)-AHCP-amino]-2S-metil-butil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on (olvadáspontja 146 °C, $[\alpha] = -37,2^\circ$) – amelyet 2-(1S-amino-2S-metil-butil)-3-amino-3H-kinazolin-4-onból és BOC-Phe-(imi-BOM-His)-AHCP-OH-ból állítunk elő – 15 ml metanolban oldunk, és 0,5% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 20 °C-on 1×10^5 Pa nyomáson hidrogénezünk, majd a reakció befejeződése után a reakcióelegyet szűrjük és bepároljuk.

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP/amino)-2S-metil-butil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on kapunk, olvadáspontja 120 °C (bomlás közben).

A fentiek szerint eljárva, a megfelelő imi-BOM-származék hasításával állítjuk elő az 1. példában már felsorolt vegyületeket, valamint az alábbi vegyületet is:

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolszulfonsav-N-(2-pirimidinil)-amid, olvadáspontja 192 °C.

3. példa

4,58 g 3-(H-Gly-AHCP-Ile-amino)-propán-1,2-diol – amelyet úgy állítunk elő, hogy BOC-Gly-AHCP-OH-t 3-(H-Ile-amino)-propán-1,2-diollal reagáltatunk, és a kapott 3-(BOC-Gly-AHCP-Ile-amino)-propán-1,2-diolból a BOC-védőcsoportot lehasítjuk – 60 ml diklór-metánnal készült oldatához 1,01 g N-me-

til-morfolint adunk. Az elegyhez keverés közben 2,65 g BOC-Phe-OH-t, 1,35 g HOBt-t és 2,06 g DCCI 50 ml diklór-metánnal készült oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 4 °C-on 14 órán keresztül keverjük, majd a kivált diciklohexil-karbamidot leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A szokásos feldolgozás után 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-propán-1,2-diolt kapunk, olvadáspontja 104–106 °C.

4. példa

A 3. példában leírtak szerint eljárva BOC-Phe-Gly-OH-ból és N⁴-(H-AHCP-Leu)-szulfanil-amidból N⁴-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu)-szulfanil-amidot kapunk, olvadáspontja 142–144 °C.

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

N⁴-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile)-szulfanil-amid,
N⁴-(morfolino-acetil-Phe-β Ala-AHCP-Leu)-szulfanil-amid, olvadáspontja 192 °C.

5. példa

A 3. példában leírtak szerint eljárva BOC-Phe-Gly-AHCP-OH-ból és N⁴-(H-Leu)-szulfanil-amidból kiindulva állítjuk elő az N⁴-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu)-szulfanil-amidot, olvadáspontja 142–144 °C.

Analóg módon eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

N⁴-(BOC-Phe-βAla-AHCP-Leu)-szulfanil-amid, olvadáspontja 196 °C,
N⁴-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile)-szulfanil-amid,
2-(1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-metil-propil)-3H-kinazolin-4-on,
2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-metil-propil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on,
2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-metil-butil]-3H-kinazolin-4-on,
2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-metil-butil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on, olvadáspontja 115 °C (bomlás közben),
2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3H-kinazolin-4-on,
2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on,
2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-fenil-etil]-3H-kinazolin-4-on,
2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-fenil-etil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on,
2-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino-metil)-3H-kinazolin-4-on,
2-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino-metil)-3-amino-3H-kinazolin-4-on, olvadáspontja 188 °C.

6. példa

A 3. példában leírtak szerint eljárva, BOC-Phe-Gly-AHCP-OH-ból és 3-amino-propán-1,2-dioltól állítjuk elő a 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-propán-1,2-diolt, olvadáspontja 104–106 °C.

Analóg módon eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu-amino)-propán-1,2

-diol,

3-(BOC-Phe-Gly-AHCH-Ile-amino)-propán-1,2-diolt.

5 7. példa

1 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3-amino-3H-kinazolin-4-on 500 ml izopropanollal készült oldatához 0,5 g izopropanol-nedves Raney-nikkelt adunk, és az elegyet 5 órán keresztül forraljuk. Az elegyet leszűrjük, bepároljuk és a szokásos módon feldolgozzuk.

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3H-kinazolin-4-ont kapunk, olvadáspontja 147–149 °C.

15 A gyógyászati készítményeket például az alábbi módon állítjuk elő.

A. példa

Injekcióampulla előállítása

20 100 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3H-kinazolin-4-on és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 4 liter kétszer desztillált vízzel készült oldatát 2 n sósavoldattal pH 6,5-re állítjuk, sterilre szűrjük és injekcióampullákba töltjük. Az ampullákat 25 steril körülmények között liofilizáljuk, és sterilen lezárjuk. Minden egyes ampulla 500 mg hatóanyagot tartalmaz.

B. példa

Kúp előállítása

30 50 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-3-amino-kinazolin-4-on, 10 g szója-lecitin és 140 g kakaóvaj elegyét megolvasztjuk, formába öntjük és kihűlni hagyjuk. Minden egyes kúp 250 mg hatóanyagot tartalmaz.

SZABADALMIIGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű peptid származékok – a képletben
X jelentése A-O-CO- vagy R¹-C_mH_{2m}-CO- általános képletű csoport,
Z jelentése Phe-Gly, Phe-βAla, Phe-His,
E jelentése vegyértékkötés, vagy Ile vagy Leu,
45 D jelentése -CH₂-CHOH-CH₂OH, -C₂H₂-SO₂-R¹⁵, egy, a benzolgyűrűben R¹⁴SO₂- vagy R¹⁵-CO-csoporttal szubsztituált fenil-C₆H₄-csoport vagy egy (a) általános képletű csoport,
R¹ jelentése morfolino-, piperazino-, piperidino-, 50 pirrolidino- vagy tiomorfolinocsoport,
R³ jelentése (4–7 szénatomos)cikloalkil-(1–4 szénatomos alkil-csoport,
R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-csoport vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport,
55 R⁹ jelentése hidrogénatom vagy -NH₂,
R¹⁴ jelentése -NH₂, -NHA, -NA₂ vagy pirimidin-2-il-amino-csoport,
R¹⁵ jelentése -NH₂ csoport,
A jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,
60 m értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,

y értéke 0, 1 vagy 2, és
z értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6,
mimellett a vegyületben előforduló aminosavak és
szénatomok L-, illetve S-konfigurációban vannak –
és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*,
hogy (a₁) egy (II) általános képletű karbonsavat – a kép-
letben

G¹ jelentése (a) Z¹
(b) Z,
(c) Z-W,
(d) Z-W-E¹,
(e) Z-W-E, és

W jelentése -NH-CHR³-CH(OH)-CH₂-CO-csoport
– egy (III) általános képletű aminnal – a képletben

G² jelentése (a) -Z²-W-E-NH-D,
(b) -W-E-NH-D,
(c) -E-NH-D,
(d) -E²-NH-D,
(e) -NH-D,
E¹ + E² jelentése együtt E, és
Z¹ + Z² jelentése együtt Z, mely vegyületekben a
hisztidin iminocsoportja védett,

X, D és E jelentése a tárgyi kör szerinti –
reagáltatunk, és a védőcsoportot adott esetben leha-
sítjuk, vagy

(a₂) egy (I) általános képletű vegyületnek megfelelő, a
hisztidin iminocsoportján védett származékból
szolvilizálószerrel vagy hidrogenilizálószerrel a
védőcsoportot eltávolítjuk, és kívánt esetben

(i) a D jelentésére megadott (a) általános képletű cso-
portban levő aminocsoportot redukálószerrel ke-
zelve lehasítjuk, és/vagy

(ii) egy kapott (I) általános képletű vegyületet savval
kezelve sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1987.07.02.)

2. Eljárás az (I) általános képletű peptid származé-
kok – a képletben

X¹ jelentése terc-butoxi-karobnül-csoport,
Z jelentése Phe-Gly vagy Phe-His,
E jelentése vegyértékkötés, vagy Ile vagy Leu,
D jelentése -CH₂-CHOH-CH₂OH, egy -SO₂NH₂
csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy egy (a) álta-
lános képletű csoport,

R³ jelentése ciklohexil-metil-csoport,
R⁸ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-
csoport vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport, és

R⁹ jelentése hidrogénatom vagy -NH₂,
mimellett a vegyületben előforduló aminosavak és
szénatomok L-, illetve S-konfigurációban vannak –
és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*,

hogy

(a₁) egy (II) általános képletű karbonsavat – a képlet-
ben

G¹ jelentése (a) Z¹,
(b) Z,
(x) Z-W,

(d) Z-W-E¹,
(e) Z-W-E, és
W jelentése -NH-CHR³-CH(OH)-CH₂-CO-csoport
– egy (III) általános képletű aminnal – a képletben

5 G² jelentése (a) -Z²-W-E-NH-D,
(b) -W-E-NH-D,
(c) -E-NH-D,
(d) -E²-NH-D,
(e) -NH-D,

10 E¹ + E² jelentése együtt E, és
Z¹ + Z² jelentése együtt Z, mely vegyületekben a
hisztidin iminocsoportja védett,

X, D és E jelentése a tárgyi kör szerinti –
reagáltatunk, és a védőcsoportot adott esetben leha-
sítjuk, vagy

15 (a₂) egy (I) általános képletű vegyületnek megfelelő, a
hisztidin iminocsoportján védett származékból
szolvilizálószerrel vagy hidrogenilizálószerrel a
védőcsoportokat eltávolítjuk, és kívánt esetben

20 (i) a D jelentésére megadott (a) általános képletű cso-
portban levő aminocsoportot redukálószerrel ke-
zelve lehasítjuk, és/vagy

(ii) egy kapott (I) általános képletű vegyületet savval
kezelve sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1987.03.12.)

25 3. Az 1. igénypont szerinti eljárások bármelyike
2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-metil-buti
l]-3-amino-3H-kinazolin-4-on,

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-metil-butil
l]-3H-kinazolin-4-on,

30 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-metil-butil
l]-3-amino-3H-kinazolin-4-on

és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*,
hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyülete-
ket használjuk. (Elsőbbsége: 1987.03.12.)

35 4. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására,
azzal jellemezve, hogy egy, a 1. igénypont szerinti eljá-
rással előállított (I) általános képletű vegyületet – a
képletben X, Z, E, D és R³ jelentése a 1. igénypontban
megadott – és/vagy annak egy gyógyászatiilag elfogad-
ható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokáso-
san használt legalább egy szilárd, cseppfolyós vagy félig
folyékony hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal ösz-
szekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.
(Elsőbbsége: 1987.07.02.)

45 5. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására,
azzal jellemezve, hogy egy, a 2. igénypont szerinti eljá-
rással előállított (I) általános képletű vegyületet – a
képletben X, Z, E, D és R³ jelentése a 2. igénypontban
megadott – és/vagy annak egy gyógyászatiilag elfogad-
ható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokáso-
san használt legalább egy szilárd, cseppfolyós vagy félig
folyékony hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal ösz-
szekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.
(Elsőbbsége: 1987.03.12.)

50

