



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101993900297405
Data Deposito	23/04/1993
Data Pubblicazione	23/10/1994

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

FUROILMETILAMMINOACIDI AD ATTIVITA' ANTIVIRALE E IMMONOMODULANTE
--

4022 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MS/rt "FUROILMETILAMMINOACIDI AD ATTIVITA' ANTIVIRALE E IMMUNOMODULANTE"

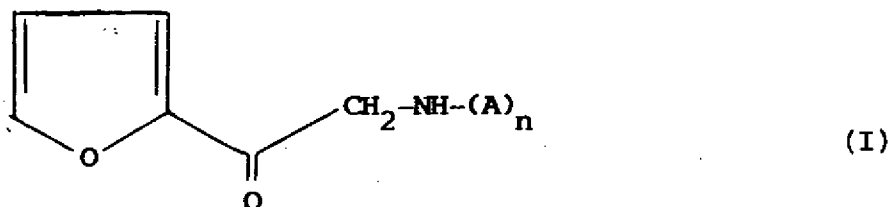
a nome: 1. DIFA COOPER S.p.A.

2. BERGAMON S.p.A.

* * *

La presente invenzione si riferisce a furoilmetilamminoacidi e a furoilmetilpeptidi dotati di attività antivirale e immunomodulante, a composizioni farmaceutiche che li contengono. E' un ulteriore oggetto dell'invenzione l'uso della furosina come agente antivirale e immunomodulante.

In particolare, la presente invenzione si riferisce a composti di formula (I):



nella quale A rappresenta il residuo di un α -amminoacido scelto nel gruppo costituito da: acido aspartico, treonina, serina, acido glutammico, glicina, alanina, valina, lisina, arginina; n è il numero 1, 2 o 3, quando n è 2 o 3, gli amminoacidi sono legati tramite un legame peptidico, con la condizione che quando n è 1, A è diverso da lisina; loro derivati retro-invertiti e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Sono preferiti i seguenti composti:

- furoil-glutamil-valina;

- acido ϵ -furoilmetillilisilglutammico;
- acido ϵ -furoilmetillilisilaspartico;
- ϵ -furoilmetillilisilglicina.

Sono compresi nell'invenzione anche i corrispondenti derivati retro-invertiti o i derivati in cui uno o più aminoacidi della serie naturale sono stati sostituiti con i corrispondenti aminoacidi della serie D.

I composti dell'invenzione hanno rivelato una sorprendente attività antivirale e immunomodulante. Analoga sorprendente attività è stata dimostrata dalla furosina.

La furosina, ovvero la ϵ -furoilmetillisinina, è nota in letteratura (P.A. Finot et al., Helv. Chim. Acta, 55 (1972) 1153).

A titolo di esempio, i composti dell'invenzione sono stati saggiati per la loro attività antivirale in vitro secondo il metodo Baron - McKerle su New-Castle Disease Virus, Herpes Simplex Virus, Influenzae Virus rivelando valori di attività specifica compresi fra 26 e 240 A/mg; mentre la furosina, saggiata secondo il medesimo metodo, ha rivelato un valore pari a 160 A/mg.

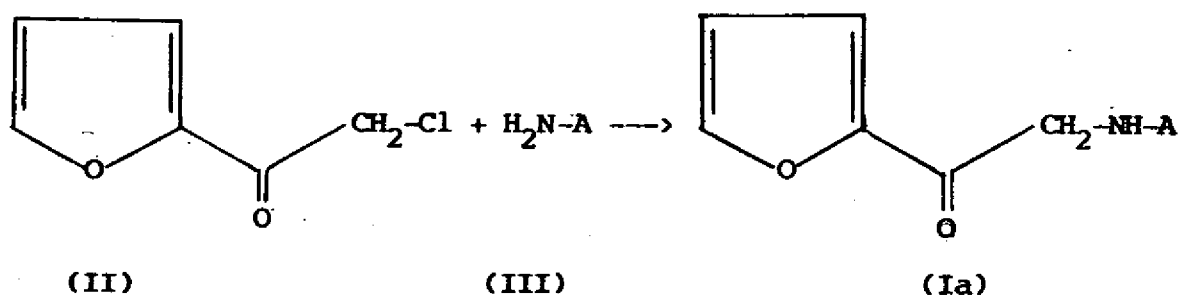
In virtù delle proprietà biologiche sopra citate, i composti di formula (I) e la furosina possono essere utilizzati per il trattamento delle infezioni virali. Pertanto è un ulteriore oggetto dell'invenzione l'uso dei composti di formula (I) e della furosina come agenti terapeutici, in particolare per la fabbricazione di un medicamento ad attività antivirale.

Un aspetto preferito dell'invenzione è costituito da composizioni

farmaceutiche contenenti uno o più composti di formula (I) e/o furosina, eventualmente in associazione con gli altri agenti terapeutici utili, in miscela con eccipienti noti al tecnico farmaceutico. Le composizioni dell'invenzione sono preparabili secondo metodi noti, come ad esempio descritti in "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", XVII ed., Mack Pub. Inc., U.S.A.. Le composizioni dell'invenzione possono essere somministrate per via sistemica, quale parenterale, orale, nasale, rettale, sublinguale, o topica. Esempi di composizioni secondo l'invenzione sono soluzioni, sospensioni o polveri per iniettabili, sciroppi, forme liquide orali monodose, capsule, compresse, granulati, spray o gocce nasali, compresse sublinguali, supposte, creme, unguenti, colliri, garze e cerotti medicati.

Il dosaggio del o dei principi attivi sarà determinato dal tecnico del settore e la posologia sarà stabilita dal medico curante dipendentemente dalla patologia, condizioni del paziente (età, sesso, peso).

In linea generale i composti di formula (I) possono essere preparati a partire da clorometilfuralchetone e l'amminoacido prescelto secondo il seguente schema.



Il clorometilfuralchetone è noto e la sua preparazione è descritta in Synth. Comm. 1991 (21) 1, 11-16.

L'amminoacido (III) viene fatto reagire con (II) in un opportuno mezzo di reazione secondo tecniche convenzionali note all'esperto del settore. Eventuali gruppi reattivi presenti sull'amminoacido devono essere preventivamente protetti mediante opportuni gruppi protettivi, vedi ad esempio "Protective Groups in organic Chemistry "J.F.W. McOmie Ed., Plenum Press, N.Y. 1973.

Il composto (Ia), nel caso rappresenti un composto di formula (I) in cui n è 1, è un composto finale e può essere isolato con tecniche convenzionali, quale ad esempio una opportuna tecnica cromatografica.

Per composti di formula (I) in cui n è diverso da 1, il composto (Ia) viene fatto reagire in successione con gli opportuni amminoacidi a dare i desiderati oligopeptidi. Tali reazioni possono essere condotte secondo le note sintesi peptidiche in fase solida (ad esempio vedi Merrifield J. Am. Chem. Soc. 85, 2149-2154, 1963) o con altre tecniche (vedi ad esempio Bodanszky, et al., "Peptide Synthesis", 2nd ed., 1976.

Alternativamente, può essere prima sintetizzato il dipeptide o il tripeptide desiderato, quindi il composto (II) viene condensato con il gruppo ammino iniziale del di- o tripeptide.

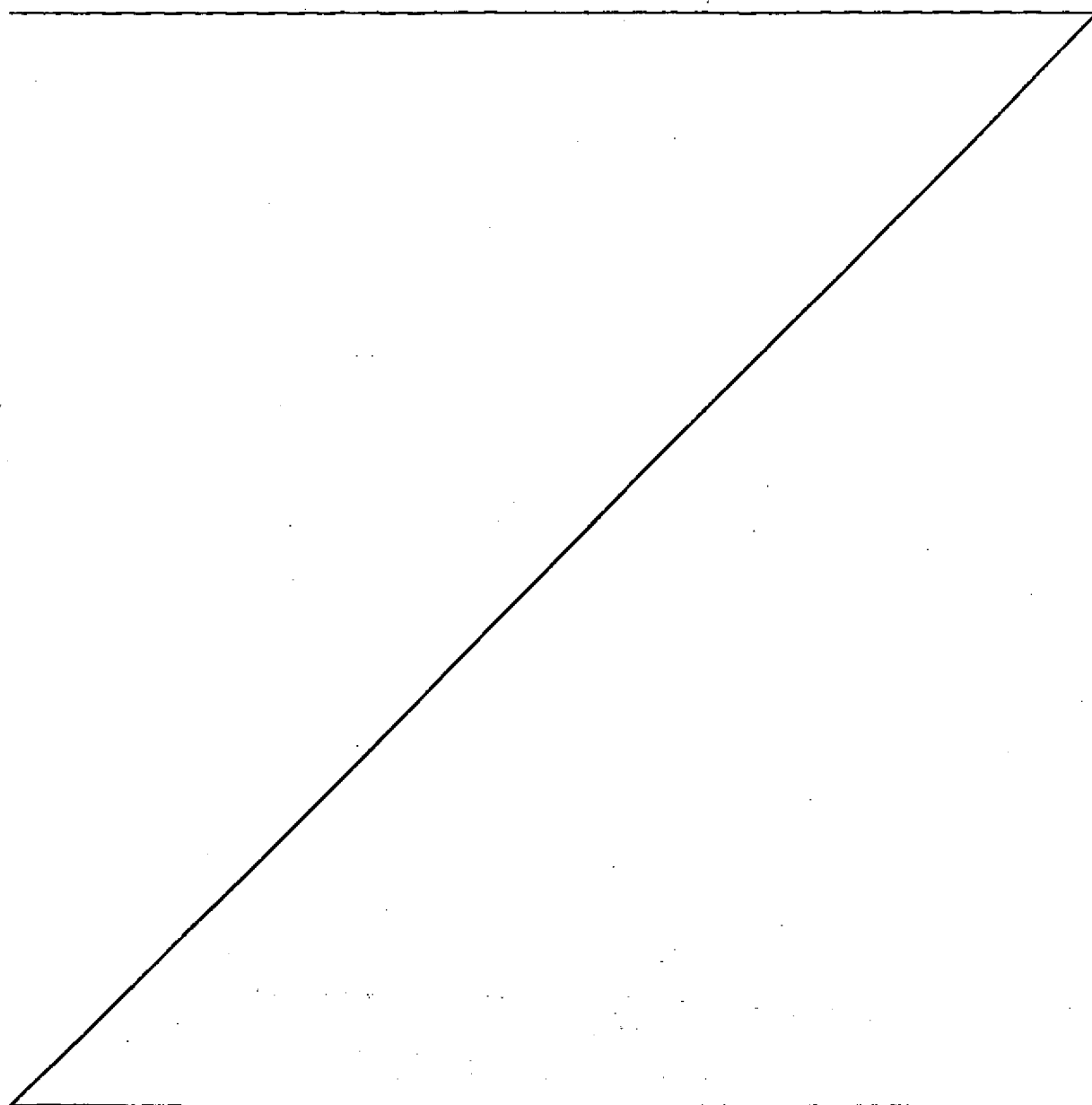
Nel caso di oligopeptidi retro-invertiti, la loro preparazione è condotta con metodi noti, che l'esperto del settore può scegliere in funzione del tipo di amminoacido da retro-invertire.

Il seguente esempio illustra ulteriormente l'invenzione.

ESEMPIO

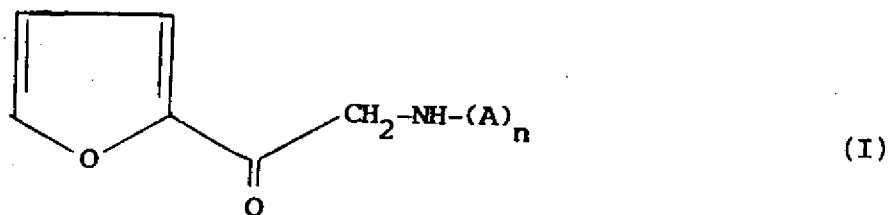
1 mmole di clorometilfurilchetone fu fatta reagire con 1 mmole di ϵ -CBZ-lisina in dimetilformammide (DMF). L'andamento della reazione fu

seguito in TLC. Il prodotto ottenuto fu quindi isolato e fatto reagire con una quantità equimolare di estere benzilico di glicina in presenza di dicicloesilcarbodiimide in DMF. Dopo aver lasciato sotto agitazione per una notte a temperatura ambiente, il prodotto fu isolato dalla miscela di reazione e successiva cromatografia su gel di silice (eluente cloroformio/metanolo). Dopo rimozione dei gruppi protettivi si ottenne α -furoilmetillilglicina, la cui struttura fu confermata dall'analisi $^1\text{H-NMR}$.



RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula generale (I)



nella quale A rappresenta il residuo di un α -amminoacido scelto nel gruppo costituito da: acido aspartico, treonina, serina, acido glutammico, glicina, alanina, valina, lisina, arginina; n è il numero 1, 2 o 3, quando n è 2 o 3, gli amminoacidi sono legati tramite un legame peptidico, con la condizione che quando n è 1, A è diverso da lisina; loro derivati retro-invertiti e loro sali farmaceuticamente accettabili.

2. Un composto secondo la rivendicazione 1, scelto nel gruppo costituito da:

- furoil-glutamil-valina;
- acido ϵ -furoilmetillilisilglutammico;
- acido ϵ -furoilmetillilisilaspartico;
- ϵ -furoilmetillilisilglicina.

3. Uso dei composti delle rivendicazioni 1 e 2 come agenti terapeutici.

4. Uso dei composti delle rivendicazioni 1 e 2 come principi attivi, da soli o in miscela fra loro o con un altro eventuale principio attivo, per la preparazione di un medicamento ad attività antivirale e/o immunomodulante.

5. Uso secondo la rivendicazione 4 per la preparazione di un medicamento ad attività antivirale utile per il trattamento di patologie in-

fettive da New-Castle Disease Virus, Herpes Simplex Virus, Influenzae Virus.

6. Uso della furoilmetillisina come principio attivo, eventualmente in associazione con uno o più composti delle rivendicazioni 1-2, e/o un altro eventuale principio attivo, per la preparazione di un medicamento ad attività antivirale e/o immunomodulante.

7. Uso secondo la rivendicazione 6, per la preparazione di un medicamento utile per il trattamento di patologie infettive da New-Castle Disease Virus, Herpes Simplex Virus, Influenzae Virus.

8. Composizioni farmaceutiche contenenti uno o più composti delle rivendicazioni 1 e 2, eventualmente in associazione con furoilmetillisina, in miscela con eccipienti farmaceuticamente accettabili.

9. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 8 sotto forma di soluzioni, sospensioni o polveri per iniettabili, sciroppi, forme liquide orali monodose, capsule, compresse, granulati, spray o gocce nasali, compresse sublinguali, supposte, creme, unguenti, colliri, garze e cerotti medicati.

Milano, 23 aprile 1993

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

G. Bianchetti

