

AZ INTERLEUKIN-1 β PROTEÁZ ENZIMET IRREVERZIBILISEN GÁTLÓ
PEPTIDANALÓGOK, ILYEN PEPTIDANALÓGOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁ-
SZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

68563

Kivonat

A találmány az interleukin-1 β (IL-1 β) proteáz enzimet gátló peptidanalógokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és ezek előállítására vonatkozik. Közelebbről, a találmány az aszparaginsavból leszármaztatható α -szubsztituált metil-ketonokra vonatkozik, amelyek (I) általános képletében - nagy általánosságban -

R₁ jelentése acilcsoport;

A jelentése aminosavcsoport;

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; és

Y jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport.

A találmány e vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóira is vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek gátolják az IL-1 β lebomlását katalizáló proteáz enzimet, és így várhatóan fertőző betegségek, szeptikus sokk, légúti betegségek, gyulladások, immunmegbetegedések, valamint autoimmun megbetegedések, csontbetegségek és egyes daganatok kezelésére alkalmazhatók, mivel ezek kialakulását az IL-1 β proteáz közvetíti.

S. B. K. K.

Képviselet
HRA

240125-1

3862

68563

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

USZOG

(07K 5/04, 5/062, 5/072, ~~07D 307/34, 337/02~~)

AGIK 38/05, 38/06

AZ INTERLEUKIN-1B PROTEÁZ ENZIMET IRREVERZIBILISEN GÁTLÓ
PEPTIDANALÓGOK, ILYEN PEPTIDANALÓGOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁ-
SZATI KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Sterling Winthrop Inc., New York, Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

DOLLE Roland E., King of Prussia,

OSIFO Irennegbe K., West Chester,

SCHMIDT Stanley J., Chester Springs,

HOYER Denton W., Exton,

ROSS Tina M., Audubon,

CHATURVEDULA Prasad V., Exton

PROUTY Catherine P., Wayne,

AWAD Mohamed M.A., Frazer,

SALVINO Joseph M., Schwenksville,

RINKER James M., Schwenksville,

LODGE Eric P., Pottstown,

SINGH Jasbir, Gilbertsville,

ATOR Mark A., Paoli,

Pennsylvania,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1994. 04. 29.

Elsőbbsége: 1993. 04. 29. (055 051), Amerikai

Egyesült Államok

Aktaszámunk: 79412-8371-fa

Ügyintézőnk: dr. Gárdonyi Zoltánné

A találmány az interleukin-1 β proteáz enzimet gátló peptidanalógokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és ezek előállítására vonatkozik. Közelebbről a találmány révén az aszparaginsavból származó α -szubsztituált metil-keetonok és azok zárt, hemiketál formái állnak rendelkezésre, amelyek az interleukin-1 β proteáz enzimet gátolják.

Proteázok vagy proteínázok néven ismertek azok az enzimek, amelyek a fehérjéknek peptidkötések hidrolízise útján végbemenő bomlását katalizálják. Úgy vélik, hogy a proteázoknak szerepe van különböző kóros állapotok, így gyulladások, áttételek, szöveti károsodások, csontfelszívódás és az izomzat degenerálódásában disztrófiás betegségek során. A proteázokat az általuk katalizált reakciók szerint osztályozzák, így vannak szerin-, cisztein-, aszparagin- és fém-(metallo-) proteázok. A proteázok minden egyes osztályában az enzim katalitikus (kötődési) helye az enzim felületén van abban az üregben, ahol az aminosav-oldalláncokat és a polipeptid vázát (gerincét) megkötő, specifikus alsóbbrendű kötődési helyek ("subsites") találhatóak. A proteáz-gátló anyagok tervezése során lényeges azon alsóbbrendű kötődési helyek sajátosságainak legjobb megtervezése, amelyek a megfelelő, aminosav-szubsztrátum-analógokkal kapcsolatba kerülnek.

A találmány olyan peptid-szubsztrátumokra vonatkozik, amelyeket az interleukin-1 β proteáz (a továbbiakban: IL-1 β proteáz) enzimet gátló, affinitási jelzésekkel módosítottunk. Úgy vélik, hogy ezek az inhibitorok az IL-1 β proteáz

enzim katalitikus helyén belül található cisztein-szulfhidril-csoport (cys 285) alkilezése útján fejtik ki hatásukat. Az affinitási jelölést az 1960-as évek óta alkalmazzák olyan irreverzibilis, peptid-alapú gátlók előállítására, amelyek hatásukat a cisztein-proteázok aktív helyeinek alkilezése útján fejtik ki. Sokféle affinitási jelölést és aminosav-szekvenciát szintetizáltak, hogy ezeknek a módosított peptidgátlóknak az enzim aktív helyéhez való kötődését javítsák. Ilyen affinitási jelölések például: a peptidil-(halogén-metil)-ketonok; peptidil-(diazó-metil)-ketonok, (epoxi-szukcinil)-peptidek; valamint a peptidil-(metil-szulfónium)-sók; ezekről összefoglaló közlemény: D. Rich a következő helyen: "Proteáz-gátlók" (angolul), szerk. A. J. Barret és G. Salvesen, Eisevier (1986), 4. fejezet. Újabban közölték, hogy a peptid-(acil-oxi-metil)-ketonok és (aril-oxi-metil)-ketonok is jelölhetik az affinitást [A. Krantz és munkatársai: Biochemistry 30, 4678-4687 (1991)]. Jelenleg a kutatási törekvések arra irányulnak [lásd például: a 015 748 A2 számú publikált európai szabadalmi bejelentést; a WO 91/15577 számon publikált, nemzetközi PCT szabadalmi bejelentést; valamint K. T. Chapman: Bioorganic and Medicinal Chem. Lett. 2, 613-618 (1992)], hogy felderítsék az enzimhez kötődés specifikálásának követelményeit új, kis molekulatömegű proteázgátlók tervezésére, amelyek hatékonyak, biztonságosak, és az IL-1 β proteázt szelektíven gátolják; úgy vélik, hogy ez a proteáz enzim fontos szerepet játszik számos kóros állapot kialakulásában [lásd: F. H. Epstein: New. Engl. Jrl. of Med. 328, 106-113 (1993)].

Az IL-1 β proteáz gátlók alkalmazhatók lehetnek terápiás hatású szerekként például a következő betegségekben: fertőző betegségek, például agyhártyagyulladás és petevezeték-gyulladás; szeptikus sokk, légúti betegségek; gyulladásos állapotok, így az ízületi gyulladás, epehólyaggyulladás, vastagbélgyulladás, agyvelőgyulladás, endocerolitis, májgyulladás, hasnyálmirigygyulladás, valamint reperfuziós károsodások, immun-alapú megbetegedések, így a túlérzékenység; valamint autoimmun megbetegedések, így a sclerosis multiplex; csontmegbetegedések; végül bizonyos daganatok.

A találmány egyik tárgya olyan új peptidil-szubsztrátum analógok kialakítása, amelyek az IL-1 β proteáz enzim aktív helyén kötődő, elektronegatív kilépő csoportokkal módosítottak, s így az IL-1 β proteáz aktivitását gátolják. Az IL-1 β proteáz az IL-1 β 34 kD molekulatömegű, biológiailag hatástalan prekurzorát hasítja le, s így a biológiailag hatásos, 17 kD molekulatömegű citokin alakul ki. Ez a hasítás a Val-His-Asp/-Ala-Pro-Val peptidil-szekvenciánál következik be.

A találmány tárgyát képezik a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A találmány továbbá e készítmények alkalmazásának módszerére is vonatkozik a fentebb említett kóros állapotok kezelésére.

Mindezek alapján a találmány az (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászati szempontból elfogadható sóira vonatkozik, ahol az (I) képletben

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

- Y jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport,
amelyben
- m értéke 0 vagy 1;
- R₃ jelentése egyszeresen vagy többszörösen szubsztitu-
ált arilcsoport, ahol az arilcsoport fenil- vagy
naftilcsoportot jelent, és a szubsztituensek jelen-
tése egymástól függetlenül:
- (1) hidrogénatom; (2) halogénatom; (3) hidroxilcso-
port; (4) trifluor-metil-csoport; (5) nitrocsoport;
(6) OR₅ általános képletű csoport; (7) COR₉ általá-
nos képletű csoport; (8) NR₆COR₁₀ általános képletű
csoport; (9) CONR₅R₆ általános képletű csoport; (10)
SO₂NR₅R₆ általános képletű csoport; (11) CO₂R₆ álta-
lános képletű csoport; (12) COOR₁₁ általános képletű
csoport; (13) (c) általános képletű csoport; vagy
(14) rövid szénláncú alkil- vagy kis szénatomszámú
cikloalkilcsoport;
- R₅ jelentése: (1) rövid, egyenes vagy elágazó szénláncú
alkilcsoport vagy kis szénatomszámú cikloalkilcso-
port; (2) (CR₆R₇)₀₋₆-aril-csoport; (3) (CR₆R₇)₀₋₆-
-heteroaril-csoport; vagy (4) (CR₆R₇)₂₋₆-R₈ általá-
nos képletű csoport;
- R₆ és R₇ jelentése egymástól függetlenül: hidrogénatom;
rövid, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport;
benzilcsoport; cikloalkilcsoport; vagy arilcsoport,
amelyben az arilcsoport jelentése a fentebb defi-
niált; és heteroaril jelentése piridil-, tienil-,
fural-, tiazolil-, imidazolil-, pirazolil-, izoxa-

zolil-, benzimidazolil-, pirazinil-, pirimidil-, kinolil-, izokinolil-, izotiazolil-, benzofuranil-, izoxazolil-, triazinil- vagy tetrazolilcsoport;

R₈ jelentése: (1) OCH₂CH₂OR₆ általános képletű csoport; (2) OCH₂CH₂NR₆R₇ általános képletű csoport; (3) NR₆CH₂CO₂R₆ általános képletű csoport; (4) (d) általános képletű csoport; (5) (e) általános képletű csoport, amelyben X jelentése oxigén- vagy kénatom; vagy (6) NR₆R₇ általános képletű csoport, ahol R₆ és R₇ jelentése a fenti;

R₉ jelentése: (1) rövid, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport; (2) (CR₆R₇)₀₋₆-aril általános képletű csoport; (3) (CR₆R₇)₀₋₆-heteroaril-csoport; vagy (4) (CR₆R₇)₀₋₆-R₈ általános képletű csoport, amelyben R₆, R₇ és R₈ jelentése a fenti;

R₁₀ jelentése: (1) R₉ csoport; (2) OR₁₁ általános képletű csoport; vagy (3) NR₆R₁₁ általános képletű csoport, ahol

R₁₁ jelentése: (1) rövid, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport; (2) (CR₆R₇)₁₋₆-aril-csoport; (3) (CR₆R₇)₁₋₆-heteroaril-csoport; vagy (4) (CR₆R₇)₂₋₆-R₈ általános képletű csoport, ahol R₆, R₇, R₈ és R₉ jelentése a fenti;

R₄ jelentése hidrogén- vagy deutériumatom;

R₂ jelentése: (1) OR₆ általános képletű csoport; (2)

NR_6OR_7 általános képletű csoport; vagy (3) NR_6R_7 általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése a fenti;

A jelentése: (1) valamely (II) általános képletű aminosav (-maradék), amelyben R_6 és R_7 jelentése a fenti;

R_{12} független jelentése: (1) hidrogénatom; vagy (2) $(\text{CR}_6\text{R}_7)_{1-6}-\text{R}_{13}$ általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése a fenti;

R_{13} jelentése: (1) hidrogénatom; (2) fluoratom; (3) tri-fluor-metil-csoport; (4) hidroxilcsoport; (5) OR_{11} általános képletű csoport; (6) NR_6R_{14} általános képletű csoport; (7) cikloalkilcsoport; (8) arilcsoport; (9) heteroarilcsoport; (10) szulfhidrilcsoport (SH); (11) SR_{11} általános képletű csoport; (12) CONR_5R_6 általános képletű csoport; (13) COOR_5 általános képletű csoport; vagy (14) (f) általános képletű csoport, ahol R_5 , R_6 , R_{11} és R_{14} jelentése a fenti;

R_{14} jelentése: (1) R_7 csoport; (2) COR_{10} általános képletű csoport; (3) $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ általános képletű csoport; vagy (4) (g) általános képletű csoport, ahol R_5 , R_6 , R_7 és R_{10} jelentése a fenti; vagy

A jelentése: (2) valamely (1) (h) képletű; (2) (i) képletű; (3) (j) képletű; (4) (k) képletű; (5) (l) képletű; (6) (m) képletű; (7) (n) képletű; (8) (o) képletű; (9) (p) képletű; (10) (r) képletű; (11) (s) képletű; vagy (12) (t) képletű aminosav (-maradék);

R_1 jelentése (III) általános képletű acilcsoport, amelyben

R_{12} jelentése: (1) OR_5 általános képletű csoport; (2) NR_5R_6 általános képletű csoport; (3) R_5 csoport; (4) $-CH=CHR_5$ általános képletű csoport; (5) (u) általános képletű csoport; (6) (v) általános képletű csoport; (7) (w) általános képletű csoport; vagy (8) (x) általános képletű csoport, ahol

R_{15} jelentése egyszerű kötés, $(CH_2)_{2-6}-NR_6$, $(CH_2)_{2-6}-O-$ általános képletű csoport; és R_5 és R_6 jelentése a fenti; vagy (IV) általános képletű csoport, amelyben

R_{16} jelentése: (1) R_5 csoport; (2) (u) általános képletű csoport; vagy (v) általános képletű csoport; és R_5 és R_6 jelentése a fenti.

E leírásban gyógyászati szempontból elfogadható sókon mind sav-, mind bázisaddíciós sókat értünk.

A savaddíciós sók olyan sók, amelyek a szabad bázisok biológiai hatékonyságát és tulajdonságait megtartják, és sem biológiai, sem egyéb szempontból kívánatosnak nem tekinthetők; e sók savkomponense szervesetlen sav, például sósav, brómhidrogénsav, kénsav, salétromsav vagy foszforsav; vagy valamely szerves sav, így ecetsav, propionsav, glikolsav, piroszőlősav, oxálsav, maleinsav, malonsav, borostyánkősav, fumársav, borkősav, citromsav, benzoésav, fahéjsav, mandulasav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, szalicilsav.

Bázisaddíciós sók a szervesetlen bázisokkal alkotott sók,

így például a nátrium-, kálium-, lítium-, ammónium-, kalcium-, magnézium-, vas-, cink-, réz-mangán- vagy aluminiumsók. Különösen előnyösek a gyógyászati szempontból elfogadható szerves, nemtoxikus bázisokból származó sók, valamint kálium-, nátrium-, kalcium- és magnéziumsók. A nemtoxikus szerves bázisok közül a sóképzéshez különösen jól alkalmazhatók például primer, szekunder vagy terciér aminok, szubsztituált aminok, például a természetes eredetű szubsztituált aminok, gyűrűs aminok és bázisos ioncserélő gyanták, így az izopropil-amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, etanol-amin, 2-(dimetil-amino)-etanol, 2-(dietil-amino)-etanol, trimetilamin, diciklohexil-amin, lizin, arginin, hisztidin, koffein, prokain, hidrabamin, kolin, beta-in, etilén-diamin, glükózamin, N-metil-glükamin, teobromin, purinok, piperazin, piperidin, N-etil-piperidin és a poliamin-gyanták. Különösen előnyös szerves, nemtoxikus bázisok például az izopropil-amin, dietil-amin, etanol-amin, trimetilamin, diciklohexil-amin, kolin és a koffein.

Alkilcsoporton telített vagy telítetlen, alifás szénhidrogéncsoportot (hidrokarbilcsoportot) értünk, amely egyenes vagy elágazó szénláncú lehet. Előnyösen alkalmazhatók a legfeljebb 12 szénatomos csoportok, amilyen például a metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil-, undecil- és dodecilcsoport különböző szerkezeti izomerjei.

Rövid szénláncú alkilcsoporton 1-7 szénatomos, egyébként a fentiekben meghatározott alkilcsoportot értünk; ilyen például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-,

butil-, terc-butil-, n-pentil-, neopentil-, n-hexil- és n-heptil-csoport.

A szubsztituált (helyettesített) fenilcsoport olyan fenilcsoportot jelent, amelyben egy vagy több hidrogénatomot egy vagy több, azonos vagy különböző szubsztituens helyettesít. Ilyen szubsztituens lehet például egy halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, nitro-, amino-, acil-amino-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, aril-, heteroaril-, rövid szénláncú alkoxi-, alkil-szulfonil-, trifluor-metil-, morfolino-etoxi-, morfolino-szulfonil-, valamint a (karbo-benzoxi-metil)-szulfamoi-csoport.

Halogéneklór-, fluor-, bróm- vagy jódatomot értünk.

A kis szénatomszámú cikloalkilcsoport 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot jelent.

Egy másik jellemző vonásaként a találmány eljárást ad (módszert biztosít) interleukin-1 β proteáz aktivitásának a gátlására egy ilyen kezelésre szoruló emlősen. E módszer abban áll, hogy az emlősnak egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmény gátlás szempontjából hatásos mennyiségét adagoljuk. Az így kezelhető, IL-1 β -val közvetített (mediált) kóros állapotok és betegségek például: fertőző betegségek, így az agyhártyagyulladás és petevezeték-gyulladás (salpingitis); vérmérgezéses sokk, légúti megbetegedések; gyulladásos állapotok, így az ízületi gyulladás, epehólyaggyulladás, vastagbélgyulladás, agyvelő-gyulladás, endocerolitis, májgyulladás, hasnyálmirigygyulladás, valamint reperfúziós károsodás; immun-alapú betegségek,

így a túlérzékenység; továbbá autoimmun megbetegedések, például a sclerosis multiplex; csontbetegségek; és egyes daganatok.

A találmány gyakorlati megvalósítása során egy rászoruló egyénnek vagy azt a kezelést igénylő egyénnek egy találmány szerinti vegyület vagy egy találmány szerinti vegyületet hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmény hatásos mennyiségét adagoljuk. E vegyületeket vagy készítményeket bármilyen úton adagolhatjuk, ez a felhasználás specifikus céljától függ. Az adagolást orális, parenterális - így szubkután, intraartikuláris (izületbe közvetlenül), intramuszkuláris és intravénás úton - valamint végbélen át és szájüregben át (beleértve a nyelv alatti adagolást), bőrön át vagy orrnyálkahártyán át (intranazálisan) végezhetjük. A legmegfelelőbb adagolási mód egy adott esetben az alkalmazástól, az adott hatóanyagtól és a kezelésre szoruló egyéntől függ. A találmány szerinti vegyület vagy készítmény továbbá szabályozott ütemű felszabadulást biztosító készítményben, vagy depo-implantátummal vagy injekciós úton is adagolható, ezt az alábbiakban részletesen ismertetjük.

A találmány szerint a fenti alkalmazási célokra a hatóanyagot általában 0,1 és 100 mg/testtömeg-kg, legelőnyösebben 0,1-30 mg/testtömeg-kg mennyiségben adagoljuk humán terápiára céljára. Előnyösen naponta 0,1-től 20-50 mg/testtömeg-kg-ig terjedő dózist alkalmazunk. Az adagolást végezhetjük egyszerre vagy több részdózissal elosztva vagy a hatóanyag lassú felszabadításával a legjobb eredmények elérésére. Ha

egyszeri dózist alkalmazunk, akkor legelőnyösebben 0,1-10 mg/testtömeg-kg-t adagolunk.

E vegyületek és készítmények pontos adagja és adagolási rendje szükségszerűen az adott kezelésre szoruló egyén szükségletétől, a kezelés típusától, valamint a betegség vagy szükséglet fokától függ. A parenterális adagolás során általában kisebb adagot alkalmazhatunk, mint más adagolási módok során, amely utóbbiak a felszívódástól erősebb függésben vannak.

A találmány azokra a gyógyászati készítményekre is kiterjed, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet gyógyászati szempontból elfogadható, nemtoxikus vivőanyaggal összekeverve tartalmaznak. Amint ezt alább említettük, az ilyen készítmények előállíthatók: parenterális (szubkután, intraartikuláris, intramuszkuláris vagy intravénás) adagolásra, főként folyékony oldatok vagy szuszpenziók alakjában; továbbá előállíthatók orális, rektális (végbélen át) vagy szájüregen át történő adagolásra, különösen tabletták vagy kapszulák formájában; valamint transzdermálisan (bőrön át) történő adagolásra; vagy intranazális (orrnyálkahártyán át végzett) adagolásra, különösen porok, orrcseppek vagy aeroszolok alakjában.

Orális (vagy rektális) adagolás céljára a vegyületeket általában az adagolási egység - például tabletták, kapszula, végbélkúp vagy ostya alakjában formáljuk. Az ilyen készítmények általában szilárd, félszilárd vagy folyékony vivőanyagot vagy hígítószeret tartalmaznak. Hígítószerként és vivőanyagként például laktóz, dextróz, szacharóz, szorbit, man-

nit, keményítőfélék, akácmézga, kalcium-foszfát, ásványolaj, kakaóvaj, theobroma-olaj, alginátok, tragakanta, zselatin, szirup, metil-cellulóz, poli(oxi-etilén)-szorbit-monolaurát, metil-(hidroxibenzoát), propil-(hidroxibenzoát), talkum és magnézium-sztearát használható.

A készítmények bármely, a gyógyszerészeti gyakorlatban jól ismert módszerrel előállíthatók [lásd például: Remington's Pharmaceutical Sciences 17. kiadás, Marc Publishing Company, Easton, PA (1985)]. A parenterális adagolás céljára előállított készítmények vivőanyagként általában steril vizet vagy konyhasóoldatot, alkilén-glikolokat, így propilén-glikolt, polialkilén-glikolokat, például polietilén-glikolt, növényi eredetű olajokat, hidrogénezett naftalinszármazékokat is tartalmazhatnak. Parenterális adagolás céljára vivőanyagként például vizet, víztartalmú oldatokat, így konyhasóoldatot, Ringer-oldatot, dextrózoldatot vagy Hank-oldatot, míg nemvizes vivőanyagként fixált olajokat (például kukoricaolajat, gyapotmagolajat, mogoróvagy szezámolajat), etil-oleátot vagy izopropil-mirisztátot használhatunk. Előnyös vivőanyag a steril konyhasóoldat. A találmány szerinti vegyületek megfelelően oldódnak vízben, s így bármilyen előre látható igény céljára oldatokká alakíthatók. A vivőanyag kisebb mennyiségekben olyan adalékokat is tartalmazhat, amelyek az oldhatóságot, az ozmózisnyomás kiegyenlítését és a kémiai stabilitást előmozdítják: ilyen szerek például az antioxidánsok, pufferanyagok és konzerválószerke. Orális adagolás céljára a készítményt epesók hozzáadásával egészíthetjük ki, továbbá acil-karnitineket is

használhatunk [Am. J. Physiol. 251, 332 (1986)]. Az intranazális adagolás céljára szánt készítmények lehetnek szilárdak, és vivőanyagként például laktózt vagy dextránt tartalmazhatnak; vagy lehetnek vizes vagy olajos oldatok, amelyek orrcseppek vagy mért mennyiségű permet alakjában adagolhatóak. Szájüregi alkalmazásra vivőanyagként általában cukrokat, kalcium-sztearátot, magnézium-sztearátot, zselatinizált keményítőt használunk.

Ha nazális adagolásra szánt készítményt alakítunk ki, akkor az orrnyálkahártyán át végbemenő felszívódást javíthatjuk felületaktív savak, például glikolsav, kolsav, taurokolsav, dezoxikolsav, keno-dezoxikolsav, dehidrokolsav vagy gliko-dezoxikolsav hozzáadásával [lásd B. H. Vickery: "LHRH és analógjai: alkalmazásuk a fogamzásgátlásban és a gyógyaszatban" (angolul), 2. rész; szerk. B. H. Vickery és J. S. Nester, MTP Press, Lancaster, Anglia (1987)].

A találmány szerinti vegyületek általánosságban véve az 1), 2) és 3) reakcióvázlatok szerint állíthatók elő, melyeket részletesebben a példákban ismertetünk; a találmány oltalmi köre azonban semmiképpen sem korlátozható a példákra.

Az 1) reakcióvázlaton A, R₃ és m jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, és Z (benzil-oxi)-karbonil-csoportot jelent. A 2) reakcióvázlaton Z, A, R₁, R₃, m és n jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben.

Az ismertetett interleukin enzimet (ICE) gátló anyagok szintézisét az 1) és 2) reakcióvázlatokon bemutatott mód-

szerek egyikével végezzük. Olyan inhibitorok esetére, amelyek N-terminális (benzil-oxi)-karbonil-csoportot ("Z" csoportot) tartalmaznak, kiinduló anyagként N-(benzil-oxi)-karbonil-L-aszparaginsav-(mono-terc-butil-észtert) vagy más, (benzil-oxi)-karbonil-csoporttal védett aszparaginsav-alapú peptidet [(A) általános képletű peptideket] alkalmazunk. Az ehhez szükséges peptidek szintézise különböző, az e szakterületen gyakorlott egyének számára jól ismert módszerekkel kivitelezhető. Az aszparaginsav-alapú peptidet [(A) általános képletű anyag] etil-(klór-formiáttal) és N-metil-morfolinnal alacsony hőmérsékleten (mintegy -15 °C-on) körülbelül 30 percig tetrahidrofuránban (az alábbiakban: THF) reagáltatjuk. Így a vegyes anhidrid oldatát kapjuk, amely nukleofil reakcióra képes, aktivált szabad karboxilátcsoportot szolgáltat. Egyéb aktiváló reagensek (például izopropil-klór-formiát), más oldószerek (dietil-éter, dioxán), valamint más tercier aminbázisok (például diizopropil-amin, trietil-amin) is alkalmazhatók a fentebb említett előnyös reagensek helyett az aktivált karboxilát-egység kialakítására. Az így előre kialakított vegyes anhidridet - elkülönítése nélkül - dietil-éterben oldott diazo-metánnal kezeljük. A diazo-metános oldatot standard körülmények között DIAZALDR-ből (az Aldrich cégtől beszerezhető reagens) kereskedelmi forgalomból beszerezhető diazo-metán-generátor alkalmazásával készítjük. A vegyes anhidrid oldatához egy-két mól feleslegben vett diazo-metánt adunk, majd a reakcióelegyet -15 °C-ról 20 perc alatt 25 °C-ra melegítjük. Ekkor a diazo-metán a vegyes anhidriddel reagálva α -diazo-ketonná alakul, amelyet nem kü-

lönítünk el, hanem a reakcióelegyet feleslegben vett, 48%-os brómhidrogénsavat és jégecetet 1:1 arányban tartalmazó oldattal közvetlenül kezeljük. A savak keverékét cseppenként adagoljuk az α -diazo-ketonhoz, majd a reakcióelegyet legalább 15 percig keverjük. A 48 %-os brómhidrogénoldattal és ecetsavval végzett kezelés során az α -diazo-keton lebomlik, és a (B) általános képletű α -bróm-keton képződik, miközben melléktermékként nitrogéngáz távozik. A (bróm-metil)-ketont általában olajszerű formában, a szakmai gyakorlattal rendelkező egyén számára kézenfekvő standard körülmények között izoláljuk. Az így kapott α -bróm-keton tisztasága elegendő az összes következő reakcióban történő felhasználásra; bár a keton nagy nyomású folyadékkromatográfia (HPLC) segítségével tisztítható, ha analitikailag tiszta anyagot óhajtunk előállítani. Ezt követően a (B) képletű α -bróm-keton-(terc-butil)-észtert különféle fenolokkal, naftolokkal, valamint aril-karbonsavakkal reagáltatjuk. Ezt úgy végezzük, hogy a (bróm-metil)-ketont fenol, naftol vagy aril-karbonsav feleslegével nátrium- vagy kálium-hidridet vagy kálium-fluoridot tartalmazó dimetil-formamidos (az alábbiakban DMF) oldatban hozzuk kölcsönhatásba. A reakció előrehaladása célszerűen vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) követhető: mihelyt a VRK azt mutatja, hogy a bromid kicserélődése a fenollal vagy karboxiláttal teljessé vált, a terméket standard módszerrel elkülönítjük. A kívánt aszparginsav-(mono-terc-butil-észter)- α -(aril-oxi-metil)- vagy α -(aril-acil-oxi-metil)-keton [(C) általános képletű vegyület] a szokásos módon, így például átkristályosítással és szilikagéloszlopon végzett kro-

matográfiával tisztítható.

Ezután hátra van még a terc-butil-észter csoport hidrolízise az ICE gátlók kialakítására. A hidrolízist úgy hajtjuk végre, hogy a terc-butil-észtert [(C) általános képletű vegyület] 25%-os metilén-kloridos trifluor-ecetsav (TFA) oldattal 25 °C hőmérsékleten reagáltatjuk. Az észtercsoport hasítása általában 3 órán belül teljessé válik. Az illékony TFA és a szerves oldószer eltávolítása után az (a) általános képletű aszparginsavat kapjuk. E reakció hozama a legtöbb esetben kvantitatív, és igen tiszta terc-butil-észter kiinduló anyaghoz vezet. Ha tisztítás szükséges, akkor ezt a gyakorlati szakember számára ismert átkristályosítással vagy kromatográfiás eljárással végezhetjük. A TFA koncentrációja 5%-tól 100%-ig váltakozhat, és metilén-kloridon kívül más oldószerek, például kloroform is alkalmazható. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy a TFA metilén-kloridos oldata helyett 3 mólus, vízmentes etil-acetátos hidrogén-klorid-oldatot alkalmazunk. Az (1) általános képletű savak ¹H-NMR színeképe azt mutatja, hogy oldatban egyensúly áll fenn az (1A) általános képlettel ábrázolt hemiketál-formával; továbbá az (1) és (1A) általános képletű vegyületek aránya az egyensúlyban oldószer-függő.

A 2) reakcióvázlaton szemléltetjük a (2) általános képletű aril-oxi- és (aril-acil-oxi-metil)-ketonok szintézisét, amelyek N-terminális csoportja a Z csoporttól eltérő. A (2) általános képletű inhibitorok szintézisének kiinduló anyagai a (C) általános képletű aszparginsav-származékok. A szintézis során legelőbb a Z csoportot eltávolítva egy (D)

általános képletű N-terminális aminvegyületet alakítunk ki hidrogenolízis útján. A Z csoport hidrogenolitikus eltávolításának reagensei és körülményei általában: hidrogéngázzal redukálunk, környezeti hőmérsékleten és nyomáson dolgozunk, katalizátorként 5%-os csontszénre lecsapott palládiumot alkalmazunk alkoholos oldószerben, például metanolban, amely adott esetben két mólekivivalens sósavat tartalmaz. A közbenső termékként kapott szabad amint (vagy annak hidrokloridját), ha a hidrogenolízis során sósavat is használunk, nem kell tisztítani, bár ennek az anyagnak száraznak és alkoholmentesnek kell lennie, hogy a következő, kapcsolási reakcióban jó hozamot érjünk el.

Ezt követően az N-terminális amint valamilyen karbon-savval kondenzálva jutunk az (E) általános képletű közbenső termékhez. E célra általában a karboxilcsoportot savklorid vagy vegyes anhidrid alakjában aktiválnunk kell, és utána reagáltatnunk a szabad aminnal (vagy annak hidrokloridjával) valamilyen szerves bázis, például N-metil-morfolin jelenlétében. Egy másik módon a sav és a közbenső amintermék kapcsolását úgy végezzük, hogy savamid-kapcsoló reagenseket, illetve körülményeket alkalmazunk, amelyek a peptidkötés kialakításának kémiájában ismertek ["A peptidszintézis gyakorlata" (angolul), M. Bodansky, Springer Verlag, NY (1984); valamint "A peptidek" (angolul), 1-3. kötet, szerk. E. Gross és J. Meienhofer, Academic press, NY, (1981)]. Végül az (E) általános képletben látható terc-butil-észtert a fentebb leírtak szerint TFA-val eltávolítva jutunk a (2) általános képletű aszparaginsav-analógokhoz. Hasonlóan az (1) általános

képletű vegyületekhez, a (2) általános képletű vegyületek $^1\text{H-NMR}$ színeképe is azt mutatja, hogy azok egyensúlyban vannak a megfelelő (2A) általános képletű, zárt hemiketál-szarmazékokkal.

A (bróm-metil)-ketonokkal végbemenő reakcióhoz szükséges fenolok, naftolok és aril-karbonsavak kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy ismert eljárások útján előállíthatók. Szintézisüket a szerves szintézisek területén gyakorlott szakember könnyen kialakíthatja, így például a 3) reakcióvázlat szemlélteti a 2,6-diklór-3-szulfonamido-benzoésavak előállítását. A 2,6-diklór-benzoésavat [(F) képletű vegyület; beszerezhető az Aldrich Chemical Co. cégtől] klórszulfonsavval reagáltatva egy (G) általános képletű szulfonil-klorid közbenső terméket kapunk. Az elektrofil szulfonil-klorid különféle aminokkal reagáltatható, s így a (3) általános képletű, szubsztituált benzoésavakat kapjuk.

Az alábbi 1-37. példákban ismertetjük a végtermékek előállításához szükséges közbenső termékek szintézisét.

1. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-(bróm-metil)-keton-(β -terc-butil)-észter [(B) általános képletű vegyület] előállítása

10 g (31 mmol) N-(benzil-oxi-karbonil)-N-aszparaginsav-(β -terc-butil)-észter [(A) általános képletű vegyület] és 70 ml vízmentes THF oldatához $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 4,7 ml (43,4 mmol) N-metil-morfolint adunk, majd 3,9 ml (40,5 mmol)

etil-(klór-formiátot) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd a szuszpenziót éteres diazo-metán-oldattal kezeljük (ehhez 160 ml 0,4 mólos, éteres diazometán-oldatot alkalmazunk, amelyet "DIZALDR" reagensből állítunk elő, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni).

A (bróm-metil)-ketont ugyanabban az edényben állítjuk elő úgy, hogy a diazoketon közbenső terméket lehűtjük, és 62 ml olyan oldatot csepegtetünk hozzá, amely 1:1 arányban 48%-os brómhidrogénsavat és jégecetet tartalmaz. 15 perces keverés után a reakcióelegyet választótölcsérbe visszük át, a vizes fázist elkülönítjük, elvetjük. A szerves fázist előbb vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána konyhasóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. Az így kapott, cím szerinti vegyületet, melynek olvadáspontja $41-43\text{ }^{\circ}\text{C}$, az alábbi kicserélődési reakciókban további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

2. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil-oxi)-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter [(C) általános képletű vegyület] előállítás

0,30 g (0,76 mmol) 1. példa szerint készült terméket 12 ml vízmentes dimetil-formamidban (a következőkben: DMF) oldunk, 0,11 g (19 mmol) porított kálium-fluoridot és 0,91 mmol (0,17 g) 2,6-diklór-benzoesavat adunk hozzá, majd a reakcióelegyet másnapig keverjük. Ekkor az oldatot dietil-éterrel hígítjuk, vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-

karbonát-oldattal, végül konyhasóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az így kapott ketont szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálásra etil-acetát és hexán elegyét használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7,35 (m, 8H), 5,90 (d, egyenként 2H),
5,20 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 3,00 és 2,75
(dublettek dublettje, egyenként 1H), 1,42
(m, 9H).

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi, (C) általános képletű vegyületeket:

3. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-difluor-fenoxi)-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter (op.: 50-51 °C)

Az 1. példában előállított termékből és 2,6-difluor-fenolból állítjuk elő.

4. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-{[2,6-di(trifluor-metil)-(benzil-oxi-metil)]-ke-ton}-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példában előállított termékből és 2,6-di(trifluor-metil)-benzoesavból állítjuk elő. A cím szerinti termék 62-63 °C-on olvad.

5. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-fenoxi)-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példában előállított termékből és 2,6-diklór-fenolból állítjuk elő.

6. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[2-fluor-4-(N-morfolinil-szulfonamido)-fenoxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butil)-észter

Az 1. példában előállított termékből és 2-fluor-4-(N-morfolinil-szulfonamido)-fenolból állítjuk elő.

7. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[2-klór-4-(N-tiomorfolinil-szulfonamido)-fenoxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butil)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 2-klór-4-(N-tiomorfolinil-szulfonamido)-fenolból állítjuk elő.

8. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[2,6-diklór-3-(2-N-morfolinil-etoxi)-benzoil-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butil)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 2,6-diklór-3-(2-N-morfolinil-etoxi)-benzoesavból állítjuk elő.

9. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-dimetoxi-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butil)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 2,6-dimetoxi-benzoesavból állítjuk elő.

10. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-benzil-oxi-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butil)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 2,6-diklór-3-(benzo-

il-oxi)-benzoesavból állítjuk elő.

11. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2-acetamido-6-klór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példa szerinti termék és 2-acetamido-6-klór-benzoesav reakciójával állítjuk elő.

12. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-difluor-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 2,6-difluor-benzoesavból állítjuk elő.

13. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(3-butyl-szulfonamido-2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 3-(N-butyl-szulfonamido)-2,6-diklór-benzoesavból állítjuk elő.

14. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-szulfonamido-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 2,6-diklór-3-szulfonamido-benzoesavból állítjuk elő.

15. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(3-N-benzil-szulfonamido-2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 2,6-diklór-3-(N-ben-

zil-szulfonamido)-benzoesavból állítjuk elő.

16. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-{3-[N-(2-amino-acetamidoil)-szulfonamido]-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-ke-ton}-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 3-[N-(2-amino-acetamidoil)-szulfonamido]-2,6-diklór-benzoesavból állítjuk elő.

17. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[2,6-diklór-3-(N-morfolinil-szulfonamido)-benzoil-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

Az 1. példa szerinti termékből és 2,6-diklór-3-(N-morfolinil-szulfonamido)-benzoesavból állítjuk elő.

18. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter
[(E) általános képletű vegyület]

"A" lépés:

1,02 g (2 mmol) N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észtert (a 2. példa terméke) 100 ml - 0,67 ml (4 mmol) 6 N vizes sósavat tartalmazó - absz. etanolban oldunk, 96 mg 10%-os csontszenes palládiumkatalizátort adunk hozzá, majd a reakcióelegyet környezeti hidrogénnyomáson körülbelül 1 órán át keverjük (az 5 % metanolt tartalmazó, metilén-klorid oldattal eluált vékonyréteg-kromatogramm szerint a kiinduló anyag már elreagált), majd szűrjük, és az oldószert vákuumban bepároljuk. Így L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-

-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butil)-észter hidrokloridot kapunk [(D) általános képletű vegyület], amelyet a soron következő, "B" lépésben leírt reakcióhoz közvetlenül használunk.

"B" lépés:

301 mg (2,05 mmol) N-(metoxi-karbonil)-L-alanin és 10 ml metilén-klorid oldatát -20 °C-ra hűtjük, és előbb 0,28 ml (2,05 mmol) izobutil-(klór-formiátot), majd utána 0,23 ml (2,05 mmol) N-metil-morfolint adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd hozzáadjuk a fenti "A" lépésben előállított terméket, és utána 0,23 ml (2,05 mmol) N-metil-morfolint adagolunk hozzá.

A reakcióelegyet 30 percig keverjük, utána etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, utána telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül konyhasóoldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, és a terméket szilikagéloszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként 40% etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk, s így a kívánt végterméket 0,72 g (80%) hozammal kapjuk.

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi (E) általános képletű vegyületeket:

19. példa

N-(2-Tienil-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butil)-észter

A 2. példa termékéből és 2-tiofén-karbonsavból állítjuk elő.

20. példa

N-(Metoxi-karbonil)-glicin-L-aszparginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

A 2. példa termékéből és N-(metoxi-karbonil)-glicinből állítjuk elő.

21. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-fenil-alanin-L-aszparginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

A 2. példa termékéből és N-(metoxi-karbonil)-L-fenil-alaninből állítjuk elő.

22. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L- β -(2-tienil)-alanin-L-aszparginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észterből és N-(metoxi-karbonil)-L- β -(2-tienil)-alaninből állítjuk elő.

23. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-valin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

A 2. példa termékéből és N-(metoxi-karbonil)-L-valinből állítjuk elő.

24. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-hisztidin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

A 2. példa termékéből és N-(metoxi-karbonil)-L-hisztidinből állítjuk elő.

25. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

A 2. példa termékéből és N-(benzil-oxi-karbonil)-L-valinból állítjuk elő.

26. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

A 2. példa termékéből és N-(benzil-oxi-karbonil)-L-alaninból állítjuk elő.

27. példa

(Benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter

A 2. példa termékéből és N-(benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-alaninból állítjuk elő.

28. példa

N-(2-Furoil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil-oxi)-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter [(E) általános képletű vegyület]

"A" lépés:

A 18. példa "A" lépése szerint elkészítjük a (D) általános képletű L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észter hidrokloridot, és az így kapott terméket az alábbi "B" lépésben leírt reakcióban közvetlenül felhasználjuk.

"B" lépés:

2,0 mmol "A" lépésben előállított termék 10 ml metilén-

-kloriddal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten 0,21 ml (2,05 mmol) 2-furoil-kloridot, utána 0,25 ml (2,10 mmol) N-metil-morfolint adunk, a reakcióelegyet 1 órán át keverjük, s közben az elegy hőmérsékletét lassanként szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Ezt követően a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, előbb vízzel, utána telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószerket vákuumban lepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 30% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk, s így a kívánt végtermékhez jutunk, op.: 73-74 °C.

Hasonló módon állítjuk elő a következő (E) általános képletű vegyületeket.

29. példa

N-(2-Furoil)-L-aszparaginsav-[2,6-diklór-3-(N-morfolinil-szulfonamido)-benzoil-oxi-metil-ke-ton]-(β-terc-butil)-észter

A 17. példa termékéből állítjuk elő 2-furoil-kloriddal.

30. példa

N-(3-Fenil-propionil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β-terc-butil)-észter

A 2. példa termékéből és 3-fenil-propionil-kloridból állítjuk elő.

31. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-aszparaginsav[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β-terc-butil)-észter

A 2. példa termékéből és metil-(klór-formiátból) állít-

juk elő.

32. példa

N-[(N,N-4-Dimetil-amino-metil)-benzoil]-L-aszparagin-sav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton]-(β -terc-butil)-észter

A 2. példa termékéből és 4-(N,N-dimetil-amino-metil)-benzoil-kloridból állítjuk elő, op.: 63-65 °C.

33. példa

3-(N-Butil-szulfonamidoil)-2,6-diklór-benzoésav [(3) általános képletű vegyület]

"A" lépés:

Egy reakcióedénybe 10 g (53,55 mmol) 2,6-diklór-benzoésavat [(F) általános képletű vegyületet] és 3 ml (472 mmol) klórszulfonsavat mérünk nitrogénatmoszféra alatt, a reakcióelegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 10 °C-ra hűtjük, és lassan 3 liter jég-víz-elegybe öntjük. A fehér, szilárd csapadékot szűrjük, és vákuumban (1,33 kPa nyomáson) 35 °C hőmérsékleten 48 órán át szárítjuk. Így 9,2 g (61%) hozammal 3-(klór-szulfonil)-2,6-diklór-benzoésavat [(G) általános képletű vegyületet] kapunk.

"B" lépés:

Az előző "A" lépésből származó 1,5 g (5,2 mmol) terméket 35 ml vízmentes toluolban oldunk, 1,44 g (10,4 mmol) porított kálium-karbonátot és 1,0 ml (10,4 mmol) n-butil-amint teszünk hozzá, és a reakcióelegyet 25 °C-on 12 órán át keverjük, majd lassú ütemben 20 ml 1 mólus éteres hidrogén-klorid-oldattal hígítjuk, és 30 percig keverjük. Ekkor az oldatot szűrjük, és a szűrletet szárazra párolva jutunk a

nyers termékhez. Ezt a terméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk; eluálásra etil-acetátot használunk, s így 1,43 g (85%) hozammal jutunk a kívánt végtermékhez.

¹-NMR (DMSO, δ): 8,11 (t, 1H), 7,98 és 7,71 (dublettek, egyenként 1H), 2,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi (3) általános képletű vegyületeket.

34. példa

2,6-Diklór-3-szulfonamidoil-benzoészav

A 33. példa "A" lépésének termékéből és 40%-os vizes ammónium-hidroxidból állítjuk elő.

¹-NMR (DMSO, δ): 8,11 (t, 1H), 7,42 és 7,15 (dublettek, egyenként 1H), 7,26 (d, 2H).

35. példa

3-(N-Benzil-szulfonamidoil)-2,6-diklór-benzoészav

A 33. példa "A" lépésének termékéből és benzil-aminből állítjuk elő.

¹-NMR (DMSO, δ): 8,70 (t, 1H), 7,90 és 7,65 (dublettek, egyenként 1H), 7,25 (m, 5H), 4,15 (m, 2H).

36. példa

3-[N-(2-Amino-acetamido)-szulfonamidoil]-2,6-benzoészav

A 33. példa "A" lépésének termékéből és glicinamidből állítjuk elő, op.: 210-213 °C.

37. példa

3-[(N-Morfolinil)-szulfonamidoil]-2,6-diklór-benzoészav

A 33. példa "A" lépésének termékéből és morfolinból állítjuk elő.

38. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton] [(I) általános képletű vegyület]

A 2. példa szerint előállított N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]-(β-terc-butil)-észtert 20 ml 25 térf. %-os metilén-kloridos trifluor-ecetsav-oldattal 0 °C hőmérsékleten 2 órán át ke-verjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a mara-dékot metilén-kloriddal háromszor egymás után azeotróposan lepároljuk. Így analitikailag tiszta végtermékhez jutunk. A nagy feloldású tömegszíneként szerint molekulatömege 453,1572, összegképlete $C_{20}H_{17}Cl_2NO_7$.

Hasonló módon állítjuk elő az alábbi (1) és (2) általá-nos képletű vegyületeket.

39. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-difluor-fenoxi)-metil-ke-ton]

A 3. példa szerint készített β-terc-butil-észterből ál-lítjuk elő.

Nagy feloldású tömegszíneként szerint molekulatömege 393,3562. Összegképlete $C_{19}H_{17}F_2NO_6$.

40. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-di-tri-fluor-metil-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 4. példa szerint előállított β-terc-butil-észterből készítjük.

Nagy feloldású tömegszíneként szerint molekulatömege

521,1452. Összegképlete $C_{22}H_{17}O_7F_6$.

41. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-fenoxi)-metil-ke-ton]

Az 5. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

Tömegszínekép (MS): m/z 426 (M+H).

42. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2-fluor-4-N-morfolinil-szulfonamido-fenoxi)-metil-ke-ton]

A 6. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő, op.: 65-66 °C.

43. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2-klór-4-N-tiomorfolinil-szulfonamido-fenoxi)-metil-ke-ton]

A 7. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő, op.: 180-181 °C.

44. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[2,6-diklór-3-(2-N-morfolinil-etoxi)-benzoil-oxi-metil-ke-ton]

A 8. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő. Nagy feloldású tömegszíneképe (HRMS) szerint molekulatömege 583,1245. Összegképlete $C_{26}H_{29}O_9N_2Cl_2$.

45. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-dimetoxi-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 9. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

HRMS szerint molekulatömege 446,1430. Összegképlete

$C_{22}H_{24}O_9N$.

46. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-benzil-oxi-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 10. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

HRMS szerint molekulatömege 560,0865. Összegképlete

$C_{27}H_{24}NO_8Cl_2$.

47. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2-acetamido-6-klór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 11. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

HRMS szerint molekulatömege 477,1044. Összegképlete

$C_{22}H_{22}O_8N_2Cl_2$

48. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-difluor-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 12. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

HRMS szerint molekulatömege 422,1046. Összegképlete

$C_{20}H_{18}NO_7F_2$.

49. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(3-N-butil-szulfonamido-2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 13. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő, op.: 48-50 °C.

50. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-szulfonamido-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 14. példa szerint készített β -terc-butyl-észterből állítjuk elő, op.: 44-46 °C.

51. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(3-N-benzil-szulfonamido-2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 15. példa szerint készített β -terc-butyl-észterből állítjuk elő, op.: 66-68 °C.

52. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-{3-[N-(2-amino-acetamidoil)-szulfonamido]-2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-ke-ton}

A 16. példa szerint készített β -terc-butyl-észterből állítjuk elő, op.: 54-56 °C.

53. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-N-morfolinil-szulfonamido-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 17. példa szerint készített β -terc-butyl-észterből állítjuk elő.

HRMS szerint molekulatömege 603,0594. Összegképlete

$C_{24}H_{25}O_{10}N_2Cl_2$.

54. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 18. példa szerint készített β -terc-butyl-észterből állítjuk elő.

Elemzés: a $C_{17}H_{18}O_8Cl_2N_2$ összegképlet alapján:

számított: C 45,45; H 4,04; N 6,24%

talált C 45,20; H 4,06; N 5,98%.

55. példa

N-(2-Tienil-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 19. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

MS: m/z 430 (M+).

56. példa

N-(Metoxi-karbonil)-glicin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 20. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

Elemzés: a $C_{16}H_{16}O_8Cl_2N_2$ összegképlet alapján:

számított: C 44,16; H 3,17; N 6,44%;

talált: C 44,24; H 3,15; N 6,12%.

57. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-fenil-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 21. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

Elemzés: a $C_{23}H_{22}O_8Cl_2N_2$ összegkélet alapján:

számított: C 52,59; H 4,22; N 5,33%;

talált: C 52,98; H 4,38; N 5,21%.

58. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L- β -(2-tienil)-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 22. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

MS: m/z 531 (M+).

59. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-valin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 23. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő, op.: 119-120 °C.

60. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-hisztidin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 24. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

MS: m/z 515 (M+).

Elemzés: a $C_{22}H_{21}O_{10}F_3Cl_2N_4$ összegképlet alapján:

számított: C 41,99; H 3,36; N 8,90%;

talált: C 42,08; H 3,48; N 8,67%.

61. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 25. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

Elemzés: a $C_{25}H_{26}O_8Cl_2N_2$ összegképlet alapján:

számított: C 54,26; H 4,47; N 5,06%;

talált: C 54,06; H 4,74; N 4,91%.

62. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-alanin-L-aszparaginsav[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 26. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

MS: m/z 525 (M+).

63. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-alanin-aszparaginsav[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 27. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

Elemzés: a $C_{28}H_{31}O_9Cl_2N_3$ összegképlet alapján:

számított: C 53,85; H 5,00; N 6,73%;

talált: C 54,00; H 5,04; N 6,66%.

64. példa

N-(2-Furoil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 28. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

MS: m/z 414 (+).

65. példa

N-(2-Furoil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-N-morfolinil-szulfonamido-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 29. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

MS: m/z 563 (+).

66. példa

N-(3-Fenil-propionil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 30. példa szerint készített β -terc-butil-észterből állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7,40 (m, 9H), 5,05 (2xdd, 4H), 4,70 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (kettős dublett, 1H), 2,60 (kettős dublett, 1H), 2,50 (m, 2H).

67. példa

N-(Metoxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 31. példa szerint készített β -terc-butyl-észterből állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7,60 (m, 6H), 5,24 (m, 4H), 4,51 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H).

68. példa

N-(4-N,N-Dimetil-amino-metil)-benzoil-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

A 32. példa szerint készített β -terc-butyl-észterből állítjuk elő, op.: 55-57 °C.

69. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-D-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

N-(benzil-oxi-karbonil)-D-aszparaginsav-(bróm-metil)-ke-ton-(β -terc-butyl-észterből és 2,6-diklór-benzoésavból állítjuk elő az 1., 2. és 38. példákban leírt eljárások alkalmazásával.

HMRS szerint molekulatömege 453,1583.

Összegképlete $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_7$.

70. példa

N-[2-(2,6-Diklór-benzoil-oxi)]-acetyl-L-aszparaginsav-

-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparagonsav-[(2,6-diklór-benzil)-oxi-metil-ke-ton]-(β -terc-butyl)-észterből és 2-(2,6-diklór-benzoil-oxi)-ecetsavból állítjuk elő a 18. és 38. példákban leírt eljárásokkal.

MS: m/z 551 (M+).

71. példa

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-aszparaginsav-[(4-N,N-dietil-szulfonamido-2,3,5,6-tetrafluor-fenoxi)-metil-ke-ton]

N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-(bróm-metil)-ke-ton-(β -terc-butyl)-észterből [(B) általános képletű vegyület], N-(benzil-oxi-karbonil)-L-valinből és 4-(N,N-dietil-szulfonamido)-2,3,5,6-tetrafluor-fenolból állítjuk elő a 2., 18. és 38. példákban leírt folyamatok útján. A 4-(N,N-dietil-szulfonamido)-2,3,5,6-tetrafluor-fenolt úgy állítjuk elő, hogy 2,3,5,6-tetrafluor-fenolt klórszulfonsavval, majd ezt követően dietil-aminnal reagáltatunk a 3) reakcióvázlatban szemléltetett, 33. példában leírt eljáráshoz hasonlóan.

A találmány szerinti vegyületek IL-1 β proteáz enzimet gátló hatását az alábbi módszerrel vizsgáltuk.

A részben tisztított IL-1 β proteázt -80 °C hőmérsékleten tároltuk, utána jégen felolvasztottuk, és 10 percig 37 °C hőmérsékleten előinkubáltuk 2,5 mM ditio-treitollal olyan pufferoldatban, amely 10 mM Tris-HCl-t (pH 8,0) és 25 térf./tömeg% glicerint tartalmazott. A gátló hatóanyagokból dime-til-szulfoxiddal (DMSO) készítettünk törzsoldatokat. A pro-

teázt a gátló anyaggal 20 μ l térfogatban 15 percig 37 °C hőmérsékleten 1,5 ml térfogatú polipropilén mikrocentrifugacsőben előinkubáltuk. A vizsgálandó vegyület oldatának térfogatát úgy állítottuk be, hogy az előinkubálás ideje alatt a DMSO koncentrációja 15 térf./térf.%-nál alacsonyabb legyen. Ezt követően indítottuk az enzim meghatározását a szubsztrátum (TRITC-AYVHDAPVRS-NH₂) hozzáadásával, s így 67 μ M végkoncentrációt kaptunk 30 μ l végső térfogatban. A reakciókat 37 °C hőmérsékleten fénytől védve 60 percig végeztük, majd a reakciót 10 μ l 10%-os trifluor-ecetsav (TFA) hozzáadásával leállítottuk. A reakcióelegyhez 115 μ l 0,1%-os TFA-t adtunk, majd a mintákat HPLC eljárással elemeztük. E célra fordított fázisú (C18) oszlopot használtunk, az eluálást acetonitril/víz/TFA gradienssel végeztük. Mind a szubsztrátumot, mind a terméket 550 nm hullámhosszon mutatott abszorbanciájukkal figyeltük (követtük), és 4,2, illetve 5,2 percnél végeztünk eluálást.

I. táblázat

A példa száma	A vegyület kémiai neve	IC ₅₀ μ m
38.	N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav- -[(2,6-di-klór-benzoil)-oxi-metil-ke-	0,05
40.	N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav- -[(2,6-di-trifluor-metil-benzoil)-oxi-	

I. táblázat folytatása

A példa száma	A vegyület kémiai neve	IC ₅₀ μm
	-metil-ke-ton]	0,10
41.	N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav- -[(2,6-diklór-fenoxi)-metil-ke-ton]	0,10
42.	N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav- -[(2-fluor-4-N-morfolinil-szulfonamido- -fenoxi)-metil-ke-ton]	0,32
49.	N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav- -[(3-N-butil-szulfonamido-2,6-diklór- -benzoil)-oxi-metil-ke-ton]	0,09
52.	N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav- -3-[N-(2-amino-acetamidoil)-szulfonamido]- -2,6-diklór-benzoil-oxi-metil-ke-ton	0,06
53.	N-(Benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav- -[(2,6-diklór-3-N-morfolinil-szulfonamido- -benzoil)-oxi-metil-ke-ton]	0,09
54.	N-(Metoxi-karbonil)-L-alanin-L-aszparagin- sav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton]	0,06

I. táblázat folytatása

A példa száma	A vegyület kémiai neve	IC ₅₀ μm
57.	N-(Metoxi-karbonil)-L-fenil-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton]	0,07
64.	(N-(2-Furán-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton]	0,14
67.	N-(Metoxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton]	0,08
68.	N-[4-(N,N-Dimetil-amino-metil)-benzoil]-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton]	0,3
70.	N-[2-(2,6-Diklór-benzoil)-oxi-acetil]-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton]	0,2

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik, ahol az (I) képletben

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

Y jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, amelyben

m értéke 0 vagy 1;

R_3 jelentése egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált arilcsoport, ahol az arilcsoport fenil- vagy naftilcsoportot jelent, és a szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül:

(1) hidrogénatom; (2) halogénatom; (3) hidroxilcsoport; (4) trifluor-metil-csoport; (5) nitrocsoport; (6) OR_5 általános képletű csoport; (7) COR_9 általános képletű csoport; (8) NR_6COR_{10} általános képletű csoport; (9) $CONR_5R_6$ általános képletű csoport; (10) $SO_2NR_5R_6$ általános képletű csoport; (11) CO_2R_6 általános képletű csoport; (12) $COOR_{11}$ általános képletű csoport; (13) (c) általános képletű csoport; vagy (14) rövid szénláncú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport;

R_5 jelentése: (1) rövid, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport; (2) $(CR_6R_7)_{0-6}$ -aril-csoport; (3) $(CR_6R_7)_{0-6}$ -heteroaril-csoport; vagy (4) $(CR_6R_7)_{2-6}-R_8$ általános képletű csoport;

R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül: hidrogénatom;

rövid, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport; benzilcsoport; cikloalkilcsoport; vagy arilcsoport, amelyben az arilcsoport jelentése a fentebb definiált; és heteroaril jelentése piridil-, tienil-, furil-, tiazolil-, imidazolil-, pirazolil-, izoxazolil-, benzimidazolil-, pirazinil-, pirimidil-, kinolil-, izokinolil-, izotiazolil-, benzofuranil-, izoxazolil-, triazinil- vagy tetrazolilcsoport;

R₈ jelentése: (1) OCH₂CH₂OR₆ általános képletű csoport; (2) OCH₂CH₂NR₆R₇ általános képletű csoport; (3) NR₆CH₂CO₂R₆ általános képletű csoport; (4) (d) általános képletű csoport; (5) (e) általános képletű csoport, amelyben X jelentése oxigén- vagy kénatom; vagy (6) NR₆R₇ általános képletű csoport, ahol R₆ és R₇ jelentése a fenti;

R₉ jelentése: (1) rövid, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport; (2) (CR₆R₇)₀₋₆-aril általános képletű csoport; (3) (CR₆R₇)₀₋₆-heteroaril-csoport; vagy (4) (CR₆R₇)₀₋₆-R₈ általános képletű csoport, amelyben R₆, R₇ és R₈ jelentése a fenti;

R₁₀ jelentése: (1) R₉ csoport; (2) OR₁₁ általános képletű csoport; vagy (3) NR₆R₁₁ általános képletű csoport, ahol

R₁₁ jelentése: (1) rövid, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport; (2) (CR₆R₇)₁₋₆-aril-csoport; (3) (CR₆R₇)₁₋₆-

-heteroaril-csoport; vagy (4) $(CR_6R_7)_{2-6}-R_8$ általános képletű csoport, ahol R_6 , R_7 , R_8 és R_9 jelentése a fenti;

R_4 jelentése hidrogén- vagy deutériumatom;

R_2 jelentése: (1) OR_6 általános képletű csoport; (2) NR_6OR_7 általános képletű csoport; vagy (3) NR_6R_7 általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése a fenti;

A jelentése: (1) valamely (II) általános képletű aminosav (-maradék), amelyben R_6 és R_7 jelentése a fenti;

R_{12} független jelentése: (1) hidrogénatom; vagy (2) $(CR_6R_7)_{1-6}-R_{13}$ általános képletű csoport, ahol R_6 és R_7 jelentése a fenti;

R_{13} jelentése: (1) hidrogénatom; (2) fluoratom; (3) tri-fluor-metil-csoport; (4) hidroxilcsoport; (5) OR_{11} általános képletű csoport; (6) NR_6R_{14} általános képletű csoport; (7) cikloalkilcsoport; (8) arilcsoport; (9) heteroarilcsoport; (10) szulfhidrilcsoport (SH); (11) SR_{11} általános képletű csoport; (12) $CONR_5R_6$ általános képletű csoport; (13) $COOR_5$ általános képletű csoport; vagy (14) (f) általános képletű csoport, ahol R_5 , R_6 , R_{11} és R_{14} jelentése a fenti;

R_{14} jelentése: (1) R_7 csoport; (2) COR_{10} általános képletű csoport; (3) $SO_2NR_5R_6$ általános képletű csoport; vagy (4) (g) általános képletű csoport, ahol R_5 , R_6 , R_7 és R_{10} jelentése a fenti; vagy

A jelentése: (2) valamely (1) (h) képletű; (2) (i) képletű; (3) (j) képletű; (4) (k) képletű; (5) (l) képletű; (6) (m) képletű; (7) (n) képletű; (8) (o) képletű; (9) (p) képletű; (10) (r) képletű; (11) (s) képletű; vagy (12) (t) képletű aminosav (-maradék);

R₁ jelentése (III) általános képletű acilcsoport, amelyben

R₁₂ jelentése: (1) OR₅ általános képletű csoport; (2) NR₅R₆ általános képletű csoport; (3) R₅ csoport; (4) -CH=CHR₅ általános képletű csoport; (5) (u) általános képletű csoport; (6) (v) általános képletű csoport; (7) (w) általános képletű csoport; vagy (8) (x) általános képletű csoport, ahol

R₁₅ jelentése egyszerű kötés, (CH₂)₂₋₆-NR₆, (CH₂)₂₋₆-O- általános képletű csoport; és R₅ és R₆ jelentése a fenti; vagy (IV) általános képletű csoport, amelyben

R₁₆ jelentése: (1) R₅ csoport; (2) (u) általános képletű csoport; vagy (v) általános képletű csoport; és R₅ és R₆ jelentése a fenti.

2. Az 1. igénypont szerinti

N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],

N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-difluor-fenoxi)-metil-ke-ton],

N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-trifluor-metil-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],

N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór)-metil-

-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2-fluor-4-N-morfolinil-szulfonamido-fenoxi)-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2-klór-4-N-tiomorfolinil-szulfonamido-fenoxi)-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2-diklór-3-(2-N-morfolinil-etoxi-benzil)-oxi-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-dimetoxi-benzoil)-oxi-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-benzil-oxi-benzil)-oxi-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2-acetamodi-6-klór-benzoil)-oxi-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-difluor-benzoil)-oxi-metil-keton]
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(3-N-butil-szulfonamido-2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-szulfonamido-benzoil)-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(3-N-benzil-szulfonamido-2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton],
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-{[N-(2-amino-acetamidoil)-szulfonamido]-2,6-diklór-benzoil}-oxi-metil-keton,
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-N-morfolinil-szulfonamido-benzoil)-oxi-metil-keton],
 N-(metoxi-karbonil)-L-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-keton],

N-(2-tienil-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-
-oxi-metil-ke-ton],
N-(metoxi-karbonil-glicin)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-ben-
zoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(metoxi-karbonil)-L-fenil-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-di-
klór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(metoxi-karbonil)-L-β-(2-tienil)-alanin-L-aszparaginsav-
-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(metoxi-karbonil)-L-valin-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-
-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(metoxi-karbonil)-L-hisztidin-L-aszparaginsav-[(2,6-di-
klór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-aszparaginsav-[(2,6-di-
klór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(benzil-oxi-karbonil)-L-alanin-L-aszparaginsav-[(2,6-di-
klór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-alanin-L-aszparaginsav-
-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(2-furoil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-me-
til-ke-ton],
N-(2-furoil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-3-N-morfolinil-
-szulfonamido-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
N-(3-fenil-propionil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-
-oxi-metil-ke-ton],
N-(metoxi-karbonil)-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-
-oxi-metil-ke-ton],
N-[4-(N,N-dimetil-amino-metil)-benzoil]-L-aszparaginsav-
-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],

N-(benzil-oxi-karbonil)-D-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton],
 N-[2-(2,6-diklór-benzoil-oxi)]-acetyl-L-aszparaginsav-[(2,6-diklór-benzoil)-oxi-metil-ke-ton], valamint
 N-(benzil-oxi-karbonil)-L-valin-L-aszparaginsav-[(4-N,N-di-etyl-szulfonamido-2,3,5,6-tetrafluor-fenoxi)-metil-ke-ton].

3. Interleukin-1 β proteáz enzimét gátló gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy, az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve tartalmazza.

4. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható sóinak az előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy

- (a) egy megfelelő (halogén-metil)-keton-(β -alkil)-észtert a megfelelő fenollal, naftollal vagy aril-karbonsavval bázis jelenlétében reagáltatunk; vagy
- (b) egy megfelelő aril-oxi- vagy aril-acil-oxi-metil-keton-(β -alkil)-észtert a megfelelő karbonsavval, vagy karbonsav-halogeniddel vagy karbonsavanhiddel bázis jelenlétében reagáltatunk; és
- (c) az így kapott alkil-észtert oldószer jelenlétében alkalmas savval hidrolizáljuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy (halogén-metil)-keton-(β -alkil)-észterként a (bróm-metil)-keton-(β -terc-butyl)-észtert alkalmazzuk.

6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy hidrolizáló sav minőségében trifluor-ecetsavat alkalmazunk.

7. Eljárás interleukin-1 β proteáz enzimet gátló gyógyászati készítmény előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy hatóanyagként egy, az 1. vagy 2. igénypont szerinti, 4. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígítószerekkel, vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményé alakítunk.

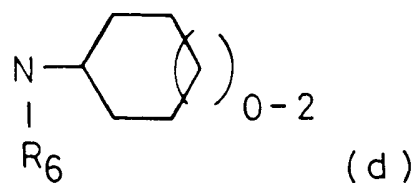
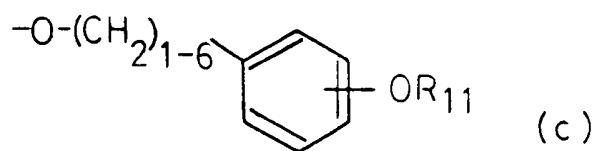
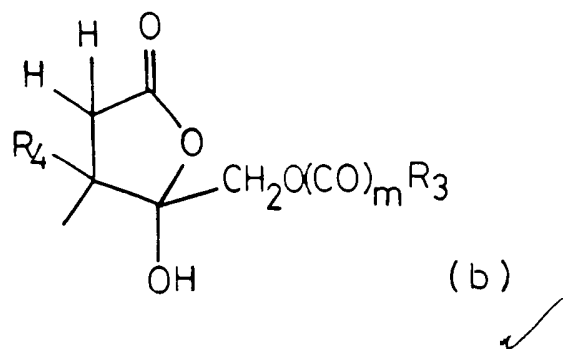
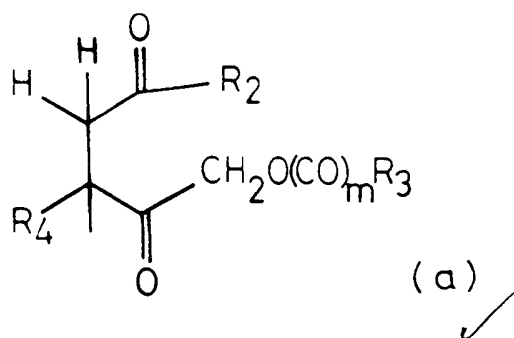
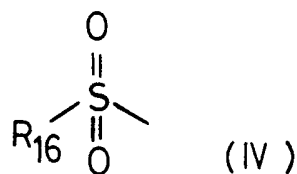
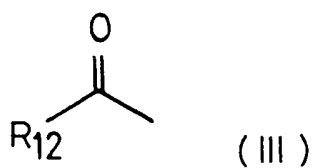
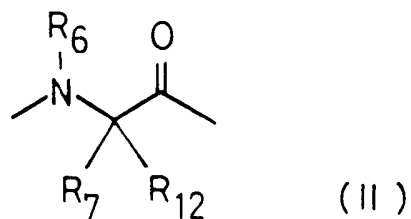
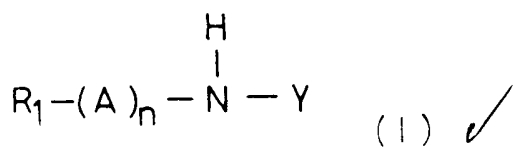
Sterling Winthrop Inc.

helyett a meghatalmazott:

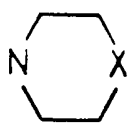
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



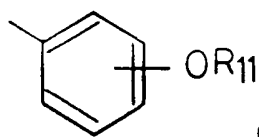
6 lap rejt
mgy



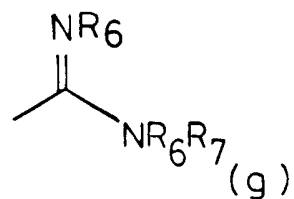
[Handwritten signature]



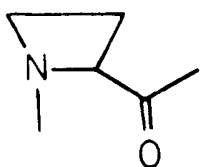
$X = O, S$ (e)



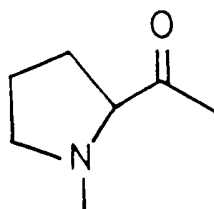
(f)



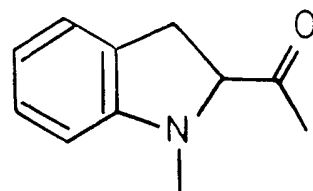
(g)



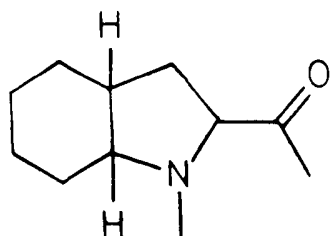
(h)



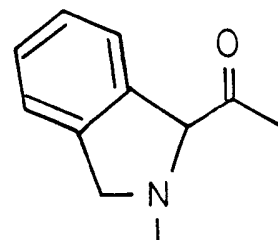
(i)



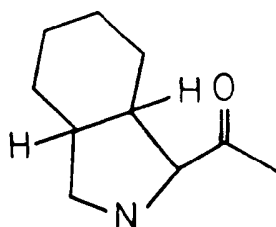
(j)



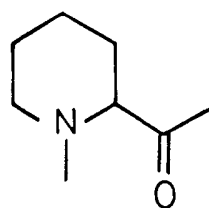
(k)



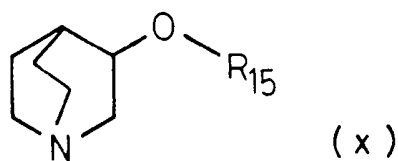
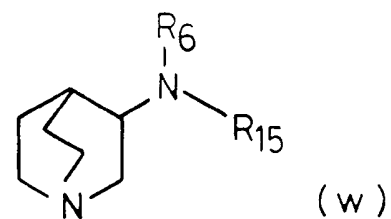
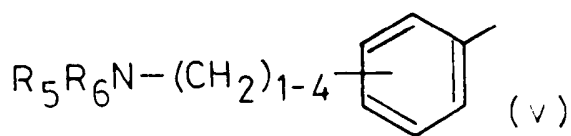
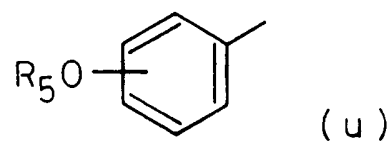
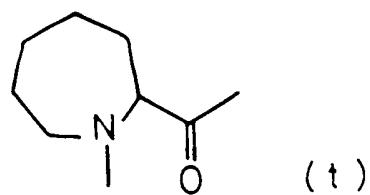
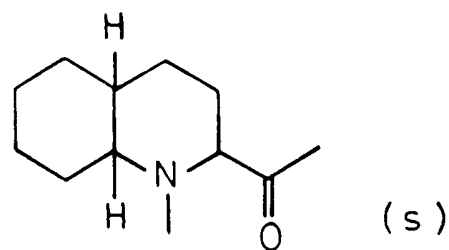
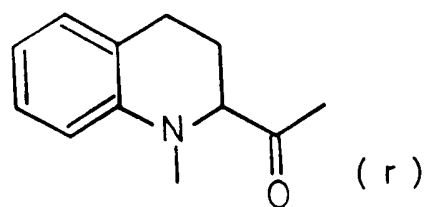
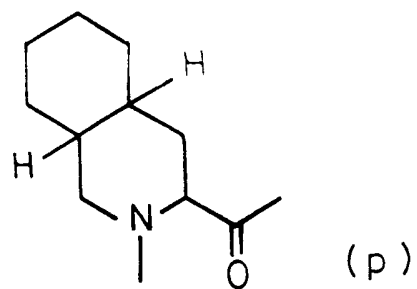
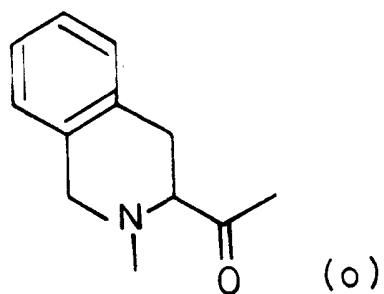
(l)



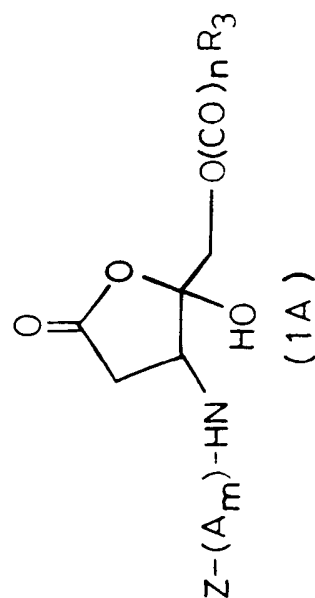
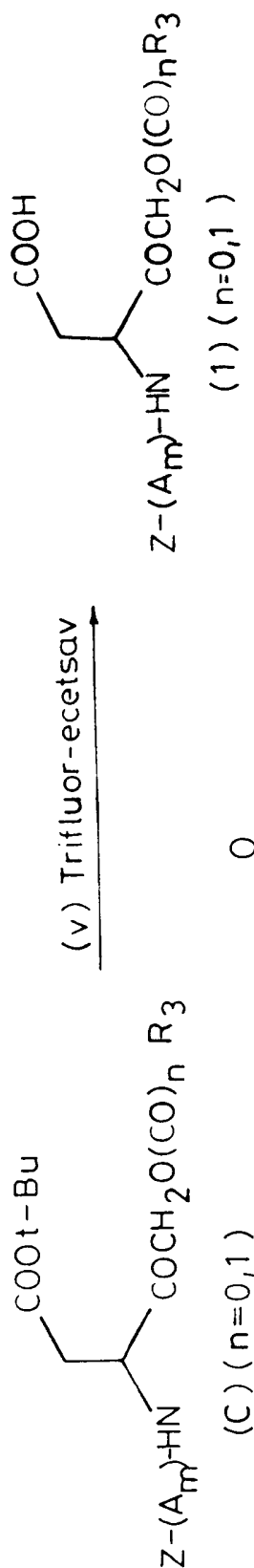
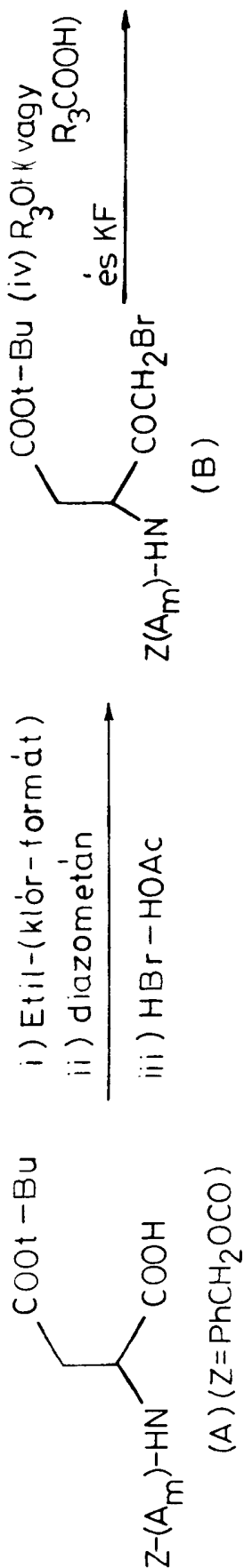
(m)



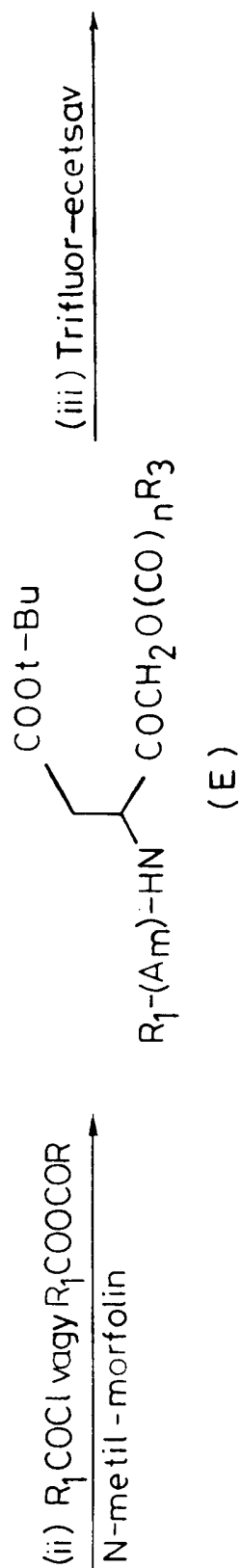
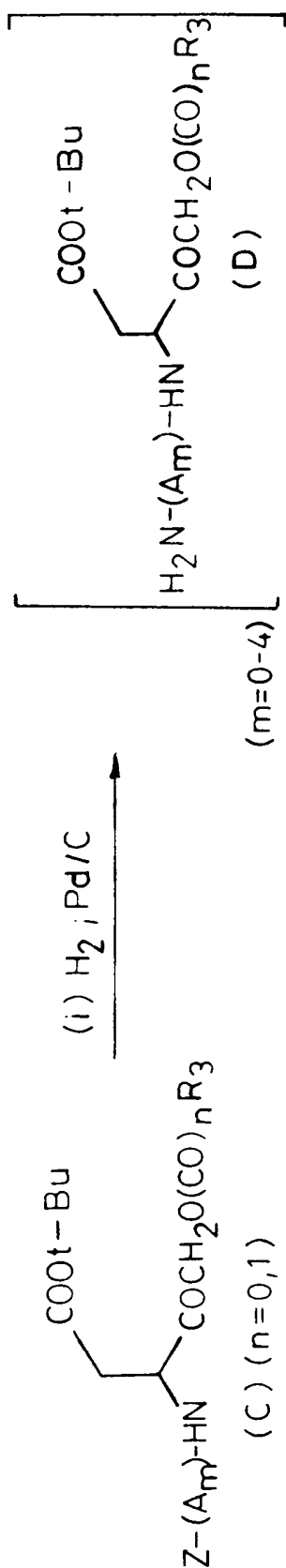
(n)



1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



(iii) Trifluor-ecetsav

