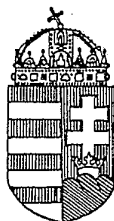


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 139 B

(21) A bejelentés száma: 4701/86
(22) A bejelentés napja: 1986. 11. 14.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 35 40 495 1985. 11. 15. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 K 5/02
A 61 K 37/64

(40) A közzététel napja: 1988. 05. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:

dr. Hölzemann, Günter, Darmstadt (DE)
dr. Minck, Klaus-Otto, Darmstadt (DE)
dr. Raddatz, Peter, Darmstadt (DE)
dr. Schmitges, Claus J., Darmstadt (DE)

(73) Szabadalmaz:

Merck Patent GmbH., Darmstadt (DE)

**(54) Eljárás peptidszármazékok, és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárás az új (I) általános képletű
vegyületek és savaddíciós sóik előállítására vonatko-
zik.

A fenti képletben

X jelentése (2-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-cso-
port, vagy (fenil-C_mH_{2m})-CH(fenil-C_pH_{2p})-CO-
általános képletű csoport, ahol m és p értéke
1-4;

Z jelentése Phe vagy Phe-His,

B hiányzik, vagy jelentése Ile vagy Leu;

D jelentése benzimidazol-2-il-CHR⁷-NH-,
imidazo[4,5-b]-piridin-2-il-CHR⁷-NH- vagy
imidazo[4,5-c]piridin-2-il-CHR⁷-NH- általános
képletű csoport,

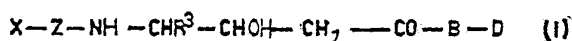
R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos al-
kilcsoport,

R³ jelentése (4-8 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szén-
atomos alkil)-csoport,

és az aszimmetriás szénatomok S-konfigurációjú-
ak, az aminosavmaradékok L-konfigurációjúak.

A fenti vegyületeket a peptidkémia területén szo-
kás eljárásokkal állítják elő.

A fenti vegyületek és sóik gátolják az emberi plaz-
mareninek aktivitását, így gyógyszerkészítmények ha-
tóanyagaként reninfüggő magas vérnyomás vagy hi-
peraldoszterinizmus kezelésére használhatók.



A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 205 139 B

A találmány tárgya eljárás új peptidszármazékok, és hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány közelebből az (I) általános képletű peptidszármazékok – a képletben

X jelentése (2–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, vagy (fenil- C_mH_{2m})-CH(fenil- C_pH_{2p})-CO általános képletű csoport, ahol m és p értéke 1–4;

Z jelentése Phe vagy Phe-His,

B hiányzik, vagy jelentése Ile vagy Leu;

D jelentése benzimidazol-2-il-CHR⁷-NH-, imidazo[4,5-b]-piridin-2-il-CHR⁷-NH- vagy imidazo[4,5-c]piridin-2-il-CHR⁷-NH- általános képletű csoport,

R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

R³ jelentése (4–8 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport,

és az aszimmetriás szénatomok S-konfigurációjúak, az aminosavmaradékok L-konfigurációjúak –, valamint savaddíciós sóik előállítására vonatkozik.

Hasonló vegyületeket ismertetnek az EP-A-77028 számú szabadalmi leírásban, de a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek egyikét sem ismertetik a fenti irodalmi helyen.

A találmány célja új, értékes tulajdonságokkal rendelkező vegyületek előállítása, amelyek különösen gyógyszerkészítmények előállítására használhatók.

Azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik igen értékes tulajdonságokkal rendelkeznek. Mindenekelőtt gátolják az emberi plazma reninaktivitását. Ezt a hatást például F. Fyhrquist és munkatársai [Clin. Chem. 22, 250–256 (1976)] módszere szerint mutathatjuk ki. Megjegyzendő, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek igen specifikus inhibitorai a reninnek; más aszpartil-proteinázok (például pepszin és katepszin D) gátlására rendszerint lényegesen nagyobb koncentráció szükséges a fenti vegyületekből.

Az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik gyógyszerkészítmények hatóanyagaként használhatók az ember- és állatgyógyászat területén, különösen szív-, keringési- és érrendszeri betegségek, mindenekelőtt hipertónia, szívelégtelenség és hiperaldosztezonizmus kezelésére és megelőzésére használhatók. Ezenkívül a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket diagnosztikai célokra is használhatjuk, hogy a hipertóniás vagy hiperaldosztezonizmusban szenvedő betegeknél meghatározzuk a reninaktivitás lehetséges szerepét a kóros állapot fenntartásában.

A leírásban az aminosavmaradékok rövidítései egy -NH-CHR-CO- általános képletű maradékot jelentenek, ahol R minden egyes aminosav esetén ismert, meghatározott jelentéssel rendelkezik, és ezek az aminosavak az alábbiak:

His	hisztidin
Ile	izoleucin
Leu	leucin
Phe	fenil-alanin.

A további rövidítések jelentése a következő:

BOC	terc-butoxi-karbonil-csoport
imi-BOM	benzoi-oxi-metil-csoport az imidazolgyűrű 1-es helyzetében
5 CBZ	benzil-oxi-karbonil-csoport
DNP	2,4-dinitro-fenil-csoport
imi-DNP	2,4-dinitro-fenil-csoport az imidazolgyűrű 1-es helyzetében
FMOC	9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport
10 OMe	metil-észter-csoport
OEt	etil-észter-csoport
POA	fenoxi-acetil-csoport
DCCI	diciklohexil-karbodiimid
HOBt	1-hidroxi-benzo-triazol.

A fent megnevezett aminosavak D, L és DL enantiomer formában létezhetnek, az (I) általános képletű vegyületek alkotórészeként az L-izomerek értendők. Amennyiben a továbbiakban az egyes vegyületeket megnevezzük, a fenti rövidítések mindig az adott aminosavak L formájára vonatkoznak.

A leírásban említett szubsztituensek, így X, Z, B, D, R³, R⁷, m és p jelentése az (I) általános képletre megadott, hacsak attól határozottan eltérő jelentésre nem utalunk.

25 A fenti képletekben definiált 1–6, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportok jelentése előnyösen metil-, továbbá etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, de pentil-, 1-, 2- vagy 3-metil-butil-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propil-, 1-
30 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-butil-, 1-etil-1-metil-propil-, 1-etil-2-metil-propil-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetil-propil-csoport is lehet.

35 A (4–8 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.

R³ jelentése előnyösen ciklohexil-metil-csoport vagy 2-ciklohexil-etil-csoport.

40 R⁷ jelentése előnyösen hidrogénatom, metil-, etil-, izobutil- vagy szek-butil-csoport, továbbá előnyösen propil- vagy butilcsoport.

m és p értéke előnyösen 1 vagy 2.

45 X jelentése (2–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, például BOC; vagy aril-alkanoil-csoport, például 2-benzil-3-fenil-propionil-, 2-benzil-4-fenil-butiril-, 2-(2-fenil-etil)-4-fenil-butiril-csoport. X jelentése különösen előnyösen BOC, továbbá 2-benzil-3-fenil-propionil-, 2-benzil-4-fenil-butiril-, 2-(2-fenil-etil)-4-fenil-butiril-csoport.

Z jelentése His vagy Phe-His.

B előnyösen hiányzik, vagy jelentése Ile vagy Leu.

55 A -NH-CHR³-CHOH-CH₂-CO- képletű molekularész (továbbiakban W) különösen -NH-CH(ciklohexil-metil)-CHOH-CH₂-CO-csoport (rövidítése AHCP, a 4-amino-3-hidroxi-5-ciklohexil-pentánsavból levezethető csoport), továbbá -NH-CH(CH₂CH₂-ciklohexil)-CHOH-CH₂-CO-csoport (rövidítve AHCH, a 4-amino-3-hidroxi-6-ciklohexil-hexánsavból levezethető csoport) lehet.
60

A W csoport legalább két aszimmetriás szénatomot tartalmaz. Az (I) általános képletű vegyületek ezért különböző – optikailag aktív és inaktív – formákban létezhetnek. Az (I) általános képlet az S-konfigurációjú formákat foglalja magában, vagyis a 3S- hidroxil-4S-amino-enantiomereket, illetve a 3S,4S-diamino-enantiomereket. A fenti AHCP, AHCH rövidítések minden esetben a fenti 3S,4S-izomerre vonatkoznak.

A találmány tárgyát előnyösen azon (I) általános képletű vegyületek előállítása képezi, amelyekben a fenti szubsztituensek közül legalább egy jelentése azonos egy fentiekben előnyösként definiált jelentéssel. A vegyületek néhány előnyös csoportját az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletekkel jelölhetjük, amelyek az (I) általános képletnek felelnek meg, de

az (Ia) képletben

- X jelentése BOC, 2-benzil-3-fenil-propionil-, 2-benzil-4-fenil-butiril-, vagy 2-(2-fenil-etil)-4-fenil-butiril-csoport,
- Z jelentése His vagy Phe-His,
- R³ jelentése ciklohexil-metil-, vagy 2-ciklohexil-etil-csoport,
- B hiányzik, vagy jelentése Ile vagy Leu,
- D jelentése benzimidazol-2-il-CHR⁷-NH-csoport és
- R⁷ jelentése H vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

az (Ib) képletben

- X jelentése BOC, 2-benzil-3-fenil-propionil-, 2-benzil-4-fenil-butiril- vagy 2-(2-fenil-etil)-4-fenil-butiril-csoport,
- Z jelentése His vagy Phe-His,
- R³ jelentése ciklohexil-metil-csoport,
- B hiányzik, vagy jelentése Ile,
- D jelentése benzimidazol-2-il-CHR⁷-NH-csoport és
- R⁷ jelentése H vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

az (Ic) képletben

- X jelentése BOC vagy 2-benzil-4-fenil-butiril- csoport,
- Z jelentése His vagy Phe-His,
- R³ jelentése ciklohexil-metil-csoport,
- B hiányzik, vagy jelentése Ile,
- D jelentése benzimidazol-2-il-CHR⁷-NH-csoport, és
- R⁷ jelentése H vagy izobutilcsoport.

A találmány értelmében az (I) általános képletű aminosavszármazékokat és savaddíciós sókat úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyület valamely védett származékát szolvilizálószerrel vagy hidrogenolizálószerrel kezeljük és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savval kezelve sóvá alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket és az előállításukhoz használt kiindulási anyagokat is ismert eljárásokkal állítjuk elő (például Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; továbbá az A-45665, A-77028, A-77029 és A-81783 számú európai szabadalmi leírások szerint), olyan reakciókörülményeket alkalmazva, amelyek a fenti reakciók lejárásztatására ismeretesek és megfelelőek. Ezenkívül alkalmazhatunk más, önmagában ismert

előállítási eljárásokat is, amelyeket a leírásban közelebbről nem említünk.

- 5 A kiindulási anyagokat kívánt esetben in situ is előállíthatjuk, oly módon, hogy azokat a reakcióelegyből nem izoláljuk, hanem közvetlenül (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

- Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy azokat védett származékaikból szolvilizálószerrel, különösen hidrolízissel, vagy hidrogenolízissel szabadabbá tesszük.

- A szolvilizálószerrel, illetve hidrolízises eljárásban kiindulási anyagként előnyösen olyan vegyületeket használunk, amelyek egy vagy több szabad amino- és/vagy hidroxilcsoport helyett védett amino- és/vagy hidroxilcsoportot tartalmaznak, előnyösen olyan vegyületeket, amelyek egy, a nitrogénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom helyett aminovédőcsoportot tartalmaznak, például olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket, amelyek egy His-csoport helyett egy N(im)-R⁸-His-csoportot – ahol R⁸ aminovédőcsoportot, például BOM- vagy DNP-csoportot jelent – tartalmaznak. Előnyös kiindulási vegyületek továbbá azok a vegyületek, amelyek egy hidroxilcsoport hidrogénatomja helyett hidroxilvédőcsoportot tartalmaznak, például az X-Z-NH-CHR³-CHOR⁹-CH₂-CO-B-D általános képletű vegyületek, ahol R⁹ jelentése hidroxilvédőcsoport.

- A kiindulási vegyület molekulájában több – azonos vagy különböző – védett amino- és/vagy hidroxilcsoport is lehet. Abban az esetben, ha a jelen levő védőcsoportok különbözőek, azokat sok esetben szelektív módon távolíthatjuk el.

- Aminovédőcsoporton általánosan ismert olyan csoportokat értünk, amelyek alkalmasak egy aminocsoportot kémiai átalakulásoktól védeni, de könnyen eltávolíthatók, miután a kívánt reakciót a molekula más helyein lejátszottuk. A fenti csoportok például előnyösen szubsztituált vagy szubsztituátlan acil-, aril- (például 2,4-dinitro-fenil-), aralkoxi-metil- (például benzil-oxi-metil-) vagy aralkilcsoportok (például benzil-, 4-nitro-benzil- vagy trimetil-fenil-csoport) lehetnek. Mivel az aminovédőcsoportokat a kívánt reakció (vagy reakciósorozat) befejeztével eltávolítjuk a termékből, azok milyensége és mérete általában nem kritikus; előnyösek azonban az 1–20 szénatomos, különösen 1–8 szénatomos csoportok. Acilcsoport alatt a fenti eljárással kapcsolatban a lehető legtágabb jelentés értenődő, a fenti kifejezés magában foglalja az alifás, aralifás, aromás vagy heteroaromás karbonsavakból vagy szulfonsavakból levezethető csoportokat, és különösen az alkoxi-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, valamint mindenek előtt aralkoxi-karbonil-csoportokat. A fenti acilcsoportokra példaként említhetjük az alkanoilcsoportokat, így acetil-, propionil-, butirilcsoportot; aralkanoilcsoportokat, így fenil-acetil-csoportot; aroilcsoportot, így benzil- vagy toлилcsoportot; aril-oxi-alkanoilcsoportot, így fenoxi-acetil-csoportot; alkoxi-karbonilcsoportokat, így metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, BOC, 2-jód-etoxi-karbonil-csoportot; aralkil-oxi-karbonil-csoportokat, így CBZ (karbobenzoxi), 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-,

Fmoc-csoportot. Előnyösen aminvédőcsoportok a DNP, BOM, CBZ, Fmoc, benzil- és acetilcsoport.

A hidroxilvédőcsoport is általánosan ismert, és olyan csoportokat jelöl, amelyek képesek a hidroxilcsoportot megvédeni a kémiai reakcióktól, de könnyen eltávolíthatók, miután a kívánt reakciót a molekula más helyzetében lejátszottuk. A fenti csoportokra példaként szubsztituált és szubsztituátlan aril-, aralkil-, vagy acilcsoportokat említhetünk, továbbá alkilcsoportokat. A hidroxilvédőcsoport milyensége és mérete nem kritikus, mivel azokat a kívánt kémiai reakció lejátszódása után a molekulából eltávolítjuk; előnyösek az 1–20 szénatomos, különösen az 1–10 szénatomos csoportok. A hidroxilvédőcsoportokra példaként a benzil-, p-nitro-benzil-, p-toluolszulfonil-, és acetilcsoportot említjük, amelyek közül különösen előnyös a benzil- és acetilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek kiindulási vegyületként alkalmazott védett származékait az aminosavak és peptidek szintézisére használt szokásos eljárásokkal állíthatjuk elő, amelyek például a fent említett irodalmi helyekről ismertek.

Az (I) általános képletű vegyületeket védett származékaikból – az adott védőcsoporttól függően – például erős savakkal, célszerűen trifluor-ecetsavval vagy perklor-savval végzett kezeléssel szabadíthatjuk fel, de más erős szerves savakkal, például sósavval vagy kénsavval; erős szerves karbonsavakkal, például triklor-ecetsavval; vagy szulfonsavakkal, például benzolszulfonsavval vagy p-toluolszulfonsavval is dolgozhatunk. Valamely inert oldószer jelenléte lehetséges, de nem mindig szükséges. Inert oldószerként előnyösen szerves oldószereket, így karbonsavakat, például ecetsavat; étereket, például tetrahydrofuránt vagy dioxánt; amidokat, például dimetil-formamidot, halogénezett szénhidrogéneket, például diklór-metán; továbbá alkoholokat, például etanolt vagy izopropanolt; valamint vizet használhatunk. Használhatjuk a fenti oldószerek elegyeit is. Előnyösen trifluor-ecetsavat használunk feleslegben, és nem adunk más oldószert a reakcióelegyhez, vagy perklor-savat használunk, ecetsavból és 70%-os perklor-savból álló 9:1 térfogatarányú elegy formájában. A reakcióhőmérséklet célszerűen 0 °C és 50 °C között változtatható, előnyösen 15 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten (szobahőmérséklet) dolgozunk.

A hidrogenolízissel eltávolítható védőcsoportokat – például BOM, CBZ vagy benzilcsoportot – például hidrogénnel katalizátor – így nemesfém-katalizátorok, például célszerűen hordozóra – így szénre – felvitt palládium – jelenlétében végzett kezeléssel hasíthatjuk le. Oldószerként például a fent megnevezett oldószereket, különösen alkoholokat, így etanolt vagy metanolt, vagy amidokat, így dimetil-formamidot használhatunk. A hidrogenolízist rendszerint közel 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, közel 10^5 – $2 \cdot 10^7$ Pa nyomáson, előnyösen 20–30 °C-on, 10^5 – 10^6 Pa nyomáson végezzük. A CBZ-csoportot például jól eltávolíthatjuk 5–10% fémet tartalmazó szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében, metanolban, 20–30 °C-on.

Az (I) általános képletű vegyületek kiindulási anyagainak peptidszintézissel állíthatjuk elő egy karbonsav- és egy aminkomponensből. Karbonsavkomponensként például egy X-Z-OH, X-Z-W-OH vagy X-Z-W-B-NH-CHR⁷-COOH általános képletű fragmenst, aminkomponensként például egy H-W-B-D, H-W-B vagy o-H₂N-C₆H₄-NH általános képletű fragmenst használhatunk. A peptidkötést azonban a Z csoporton belül is kialakíthatjuk; ekkor egy X-Z¹-OH általános képletű karbonsavat reagáltatunk egy H-Z²-W-B-D általános képletű aminosavval, a képletekben Z¹+Z² jelentése együtt Z. A reakciókat a peptidszintézisek lefolytatására szokásosan alkalmazott körülmények között játszathatjuk le [lásd például Houben-Weyl, l.c., 15/II kötet, 1–806. oldal (1974)].

A reakciót előnyösen dehidratálószer – például egy karbodiimid, így DCCI vagy dimetil-amino-propil-etil-karbodiimid, továbbá propán-foszfonsavanhidrid [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 tetrahydrofuránban vagy dioxánban; amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban; nitrilben, így acetonnitrilben – játszathatjuk le, közel -10 °C és +40 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0–30 °C-on.

A szabad bázis formájában kapott (I) általános képletű vegyületet, vagy annak megfelelő oldószerrel készült oldatát savval reagáltatva savaddíciós sóvá alakíthatjuk. A fenti átalakításhoz savként különösen fiziológiásan elfogadható savakat használunk. A fenti savak például szerves savak, így kénsav, salétromsav, hidrogén-halogenidek, például hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, foszforsav, például orto-foszforsav, szulfaminsav; továbbá szerves savak, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy- vagy több-bázisú karbonsavak, szulfonsavak vagy kénsavak, így hangyasav, ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietil-ecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, benzoésav, szalicilsav, 2- vagy 3-fenil-propionsav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, etándiszulfonsav, 2-hidroxi-etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, naftalin-mono- és diszulfonsav, lauril-kénsav lehetnek. A fiziológiásan nem elfogadható savakkal képzett sókat, például pikrátokat az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására használhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyszer-tailag elfogadható savaddíciós sóikat gyógyszer-tailag előállítására használhatjuk, oly módon, hogy azokat legalább egy hordozóanyaggal vagy egyéb segédanyaggal és kívánt esetben egy vagy több más hatóanyaggal összekeverve megfelelő dózisformává alakítjuk. Az így kapott készítményeket a humán- és állatgyógyászat területén használhatjuk. Hordozóanyagként szerves vagy szervesetlen anyagokat használhatunk, amelyek enterális – például orális vagy rektális – vagy parenterális alkalmazásra, vagy inha-

lációs spray formájában való alkalmazásra megfelelnek, és az (I) általános képletű vegyületekkel nem lépnek reakcióba. Példaként a vizet, növényi olajokat, benzil-alkoholt, polietilenglikolt, glicerintriacetátot és más zsírsav-glicerideket, zselatint, szójalecitint, szénhidrátokat, így laktózt és keményítőt, magnézium-sztearátot, talkumot, cellulózt említhetjük. Orális alkalmazás céljára például tablettákat, dragsékat, kapszulákat, szirupokat, szörpöket vagy cseppeket készíthetünk, különösen előnyösek a lakkbevonatú tabletták és kapszulák, a gyomornedvekkel szemben ellenálló bevonattal, illetve kapszulaburokkal ellátva.

Rektális alkalmazásra szolgálnak a kúpok, parenterális alkalmazásra oldatokat, előnyösen olajos vagy vizes oldatokat, továbbá szuszpenziókat, emulziókat és implantátumokat készíthetünk. Inhaláló spray céljára olyan készítményeket használhatunk, amelyek a hatóanyagot a hajtógázban – például fluor-klór-szénhidrogénben – oldva vagy szuszpendálva tartalmazzák. A hatóanyagot célszerűen mikronizált formában alkalmazzuk, amikor egy vagy több egyéb fiziológiásan elfogadható oldószert – például etanolt – is adunk a készítményhez. Az inhaláló oldatokat a szokásosan használt inhalátorok segítségével adhatjuk be a kezelendő alanyaknak. A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat liofilizálhatjuk is, és a kapott liofilizált készítményt például injekciós oldatok készítésére használhatjuk. A fenti készítményeket sterilizálhatjuk és/vagy segédanyagokkal, például konzerválószerrel, stabilizálószerrel, és/vagy térhálósító szerekkel, emulgeátorokkal, az ozmózisnyomás megváltoztatására szolgáló sókkal, puffervagy anyagokkal, színező- és aromaanyagokkal is kiegészíthetjük azokat. A készítmények kívánt esetben egy vagy több egyéb hatóanyagot, például egy vagy több vitamint is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat általában más ismert kereskedelmi forgalomban levő peptidekkel, különösen az A-77028 európai szabadalmi leírásban ismertetett peptidekkel analóg módon adagoljuk, előnyösen közel 100 mg és 30 g közötti, előnyösen 500 mg és 5 g közötti mennyiségben dózisegységeként. A napi dózis előnyösen 2–600 mg/kg testtömeg. Az egyes betegek esetén alkalmazandó dózis számos tényezőtől, például az adott vegyület hatásosságától, életkortól, testtömegétől, általános egészségi állapottól, nemtől, tápláléktól, adagolási időponttól és módtól, a kiválasztódási sebességtől, gyógyszerkombinációtól és a betegség súlyosságától függ. Előnyös a parenterális alkalmazási mód.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni. A példákban szokásos feldolgozás alatt az alábbi műveletsort értjük: a reakcióelegyhez – amennyiben szükséges – vizet adunk, semlegesítjük, dietil-éterrel vagy diklór-metánnal extraháljuk, a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és szilikagélén kromatografálva vagy kristályosítással tisztítjuk.

1. példa

400 mg {1S-(3S-hidroxi-4S-[N-terc-butoxi-karbonil-L-fenil-alanil-N(im)-(2,4-dinitro-fenil)-L-hisztidil-amino]-5-ciklohexil-pentanoil-amino)-3-metil-butil}-benzimidazol [rövidítve 2-(1S-BOC-Phe-imi-DNP-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazol, olvadáspontja 130 °C (bomlással); amelyet az alábbi reakciósorozattal állítunk elő: BOC-Ile-OH-t o-fenilén-diaminnal reagáltatunk, a kapott N-BOC-Ile-o-feniléndiamint ecetsavval 5 órán keresztül 65 °C-on ciklizáljuk, a kapott 2-(1S-BOC-amino-3-metil-butil)-benzimidazolt (olvadáspontja 211–213 °C) a BOC-csoportot dioxánban 4 n hidrogén-kloridos kezeléssel lehasítjuk, a kapott 2-(1S-amino-3-metil-butil)-benzimidazolt (olvadáspontja 240–242 °C (bomlás közben) BOC-AHCP-OH(DCC)HOBt eleggyel reagáltatjuk, a kapott 2-(1S-BOC-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazolt (olvadáspontja 180–182 °C) BOC-csoportját lehasítjuk és BOC-imi-DNP-His-OH-val kondenzáljuk, a kapott 2-(1S-BOC-imi-DNP-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazolt (olvadáspontja 140 °C, bomlás közben) BOC-csoportját ismét eltávolítjuk és a kapott vegyületet BOC-Phe-OH-val reagáltatjuk], 860 mg 2-merkapto-etanol, 10 ml dimetil-formamid és 10 ml víz elegyét 10 °C-on keverés közben vizes nátrium-karbonát-oldattal pH=8 értékre állítjuk, és 20 °C-on 2 órán keresztül keverjük. Szokásos feldolgozással 250 mg 2-{1S-(3S-hidroxi-4S-[N-terc-butoxi-karbonil-L-fenil-alanil-L-hisztidil-amino]-5-ciklohexil-pentilamino)-3-metil-butil}-benzimidazolt [rövidítve 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazol] kapunk, olvadáspontja 140 °C (bomlás közben).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a megfelelő imi-DNP-származékok hasításával az alábbi vegyületeket is:

- 2-(BOC-His-AHCP-amino-metil)-benzimidazol,
- 2-(1S-BOC-His-AHCP-amino-etil)-benzimidazol,
- 2-(1S-BOC-His-AHCP-amino-propil)-benzimidazol,
- 2-(1S-BOC-His-AHCP-amino-butil)-benzimidazol,
- 2-(1S-BOC-His-AHCP-amino-2-metil-butil)-benzimidazol,
- 2-(1S-BOC-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazol,
- 2-(BOC-Phe-His-AHCH-amino-metil)-benzimidazol,
- 2-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-Ile-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin,
- 2-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-Ile-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin,
- 2-[2-(2-fenil-etil)-4-fenil-butiril-His-AHCP-Ile-amino-metil]-benzimidazol,
- 2-[1S-(2-benzil-3-fenil-propionil-His-AHCP-Ile-amino)-3-metil-butil]-benzimidazol,
- 2-[1S-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-Ile-amino)-3-metil-butil]-benzimidazol,
- 2-{1S-[2-(2-fenil-etil)-4-fenil-butiril-His-AHCP-Ile-amino]-3-metil-butil}-benzimidazol,
- 2-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-Leu-amino-metil)-benzimidazol,

2-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-Leu-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin,
 2-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-Leu-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin,
 2-[1S-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-Leu-amino)-3-metil-butil]-benzimidazol,
 2-(2-benzil-3-fenil-propionil-His-AHCP-amino-metil)-benzimidazol,
 2-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-amino-metil)-benzimidazol,
 2-[2-(2-fenil-etil)-4-fenil-butiril-His-AHCP-amino-metil]-benzimidazol,
 2-[1S-(4-fenil-butiril-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-benzimidazol,
 2-[1S-(2-benzil-3-fenil-propionil-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-benzimidazol,
 2-[1S-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-benzimidazol, olvadáspontja 130 °C,
 2-{1S-[2-(2-fenil-etil)-4-fenil-butiril-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-benzimidazol,
 2-(2-benzil-3-fenil-propionil-His-AHCP-Ile-amino-metil)-benzimidazol,
 2-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-Ile-amino-metil)-benzimidazol,
 2-(BOC-His-His-AHCP-amino-metil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-His-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazol,
 2-(BOC-His-His-AHCP-Ile-amino-metil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-His-His-AHCP-Ile-amino-3-metil-butil)-benzimidazol,
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino-metil)-benzimidazol,
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin, zsugorodási pont: 165–170 °C,
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin, zsugorodási pont: 110–115 °C,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino-3-metil-butil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino-3-metil-butil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino-3-metil-butil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin,
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-amino-metil)-benzimidazol, formiátsó, olvadáspont: 201 °C (bomlás közben),
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin, zsugorodási pont: 185–195 °C,
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin, zsugorodási pont: 165–170 °C,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-metil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-propil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-butil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-2-metil-butil)-benzimidazol,

2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin, zsugorodási pont: 130–135 °C,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin,
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-metil)-benzimidazol, olvadáspontja 213 °C (bomlás közben),
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin,
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-etil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-propil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-butil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-2-metil-butil)-benzimidazol,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-3-metil-butil)-benzimidazol, olvadáspontja: 166–168 °C,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-3-metil-butil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin,
 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-3-metil-butil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin,

2. példa

1 g 2-(1S-BOC-Phe-imi-BOM-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazol [amelyet 2-(1S-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazol és BOC-Phe-imi-BOM-His-OH kondenzálásával állítunk elő] 10 ml metanolban oldunk és 0,5 g 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében 20 °C-on 10⁵ Pa nyomáson 3 órán át hidrogénezünk, a reakcióelegyet szűrjük, bepároljuk. 800 mg 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazol kapunk, olvadáspontja 140 °C (bomlás közben).

A fentiek szerint eljárva, a megfelelő imi-BOM-származékokból állítjuk elő az 1. példában felsorolt vegyületeket.

A gyógyászati készítményeket az alábbi példák szerint állíthatjuk elő.

A. példa

Injekcióampulla

100 g 2-(BOC-Phe-His-AHCP-amino-metil)-benzimidazol-formiát és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 l kétszer desztillált vízzel készült oldatát 2 n sósavoldattal pH=6,5-re állítjuk, sterilre szűrjük, injekciós ampullákba töltjük és steril körülmények között liofilizáljuk, majd sterilen lezárjuk. Minden egyes ampulla 500 mg hatóanyagot tartalmaz.

B. példa

Kúpok

500 g 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-3-metil-butil)-benzimidazol 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakaóvajjal készült keverékét megolvasztjuk, formába öntjük és hagyjuk kihűlni. Minden egyes kúp 500 mg hatóanyagot tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű peptidszármazékok – a képletben

X jelentése (2–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, vagy (fenil- C_mH_{2m})-CH(fenil- C_pH_{2p})-CO- általános képletű csoport, ahol m és p értéke 1–4;

Z jelentése Phe vagy Phe-His,

B hiányzik, vagy jelentése Ile vagy Leu;

D jelentése benzimidazol-2-il- CHR^7 -NH-, imidazo[4,5-b]piridin-2-il- CHR^7 -NH- vagy imidazo[4,5-c]piridin-2-il- CHR^7 -NH- általános képletű csoport,

R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R^3 jelentése (4–8 szénatomos cikloalkil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport

és az aszimmetriás szénatomok S-konfigurációjúak, az aminosavmaradékok L-konfigurációjúak –,

valamint savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület valamely

védett származékát szolvilizálószerrel vagy hidrogenilizálószerrel kezeljük, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savval kezelve savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás

a) 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-amino-3-metil-butil)-benzimidazol,

b) 2-[1S-(2-benzil-4-fenil-butiril-His-AHCP-amino)-3-metil-butil]-benzimidazol, vagy

10 c) 2-(1S-BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino-3-metil-butil)-benzimidazol

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a

15 képletben X, Z, B, D és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját legalább egy szilárd, cseppfolyós vagy 20 félig cseppfolyós hordozó- vagy segédanyaggal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

HU 205 139 B
Int. Cl.⁵: C 07 K 5/02



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
AGUILAR & TÁRSA Kft
Felelős vezető: Javier Aguilar ügyvezető ig.