

B4019c

A

fellemező képlet: (I)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

Piperazinil-pentánamid-származékok és ezeket tartalmazó gyógyászati
készítmények

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek képletében

Y és Z egyikének jelentése hidrogénatom és

Y és Z jelentése egymástól függetlenül

a) hidrogénatom,

b) $-\text{CO}-(\text{CR}^1\text{R}^2)_n-\text{COOR}^3$,

c) $-\text{CO}-(\text{CR}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^4$, kivéve, hogy Z soha nem jelent $-\text{CO}$ -alkil- NH_2

általános képletű csoportot, vagy

d) $\text{R}^4(\text{CR}^1\text{R}^2)_n$ -fenil-karbonil-csoport, ahol

n értéke 0-16;

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, amino-, fenilcsoport,

heterogyrűs csoport vagy adott esetben helyettesített alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített alkilcsoport;

R^4 hidrogénatom, $-\text{N R}^1\text{R}^2$ általános képletű csoport vagy heterogyrűs
csoport.

A találmány szerinti vegyületek a HIV proteáz gátlására szolgáló
előgyógyszerek, így alkalmasak az AIDS kezelésére és a HIV fertőzés
megelőzésére vagy kezelésére.

61.

13hc/96

33156

Piperidin-2-pentanoimid-szakmacerol és ezekből készült
másként gyógyászati készítmények

~~Egy HIV proteáz gátló előgyógyszerei~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A humán immundeficiencia vírusnak (HIV) nevezett retro-vírus annak a komplex betegségnek az etiológiai ágense, amely az immunrendszer progresszív destrukcióját (szerzett immundeficiencia szindróma; AIDS) és a központi és a perifériás idegrendszer degenerálódását foglalja magában. A vírust korábban LAV, HTLV-III vagy ARV néven ismerték. A retrovirus replikáció közös vonása, hogy egy virálisan kódolt proteáz hatására a transzláció után prekursor poliproteinek extenzív szintézise megy végbe a vírus létrehozásához és működéséhez szükséges érett vírusfehérjék előállítására. Ennek a folyamatnak a gátlása megakadályozza a normálisan fertőző vírus termelését. Például Kohl N. E. és munkatársai [Proc. Nat'l Acad. Sci., 85, 4686 (1988)] bemutatták, hogy a HIV kódolt proteáz genetikai inaktíválása éretlen, nem-fertőző vírusrészecskék termelését eredményezi. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a HIV proteáz gátlása életképes módszert jelent az AIDS kezelésére és a HIV által okozott fertőzés megelőzésére és kezelésére.

A HIV nukleotid szekvenciája egy pol gén jelenlétét mutatja a nyitott leolvasó keretben [Ratner L. és munkatársai, Nature, 313, 277 (1985)]. Az aminosav szekvencia

homológ volta bizonyítékot szolgáltat arra, hogy a pol szekvencia reverz transzkriptázt, egy endonukleázt és egy HIV proteázt kódol [Toh H. és munkatársai, EMBO J., 4, 1267 (1985); Power M. D. és munkatársai, Science, 231, 1567 (1986); Pearl L. H. és munkatársai, Nature, 329, 351 (1987)].

Az L-735,524 jelű vegyület a HIV proteázt hatásosan gátolja, és AIDS vagy ARC kezelésére használható, lényeges mellékhatások vagy toxicitás nélkül.

A bejelentők feltalálták az L-735,524 vegyület előgyógyszer formáit, amelyek észterek. Ezek az előgyógyszerek a nyújtott leadási rendszereknek jobban megfelelő javított hatóanyagleadási tulajdonságokkal rendelkeznek, és javíthatják az orális adagolást követően egy hosszabb idő eltelte után történő bélből való felszívódást.

Az L-735,524 nem szívódik fel jól emberben az orális adagolást követő néhány óra eltelte után. A rövid biológiai felezési idő miatt egy nyújtott hatóanyagleadású dózisforma csökkentené az adagolás gyakoriságát. Azonban a szabad bázis nagyon alacsony vízoldhatósága és a protonált vegyület alacsony pKa értéke (kb. 3,7 és 5,9) nem eredményez megfelelő oldhatóságot az ileumban, jejunumban és a vastagbélben, ahol a pH általában 6,0-nál magasabb. Oldhatóbb előgyógyszerek előállítására, amelyek a bélben jobb oldhatóságot biztosítanak, és amelyek a bélben vagy a felszívódás alatt vagy azt követően az alapvegyületté alakulnak vissza, leküzdhetővé válnak a szabályozott hatóanyagleadású készítmények

előállításával kapcsolatban mutatkozó nehézségek.

A jelen találmány szerinti előgyógyszerek HIV proteáz gátlására, HIV fertőzés megelőzésére, HIV fertőzés kezelésére és az AIDS és/vagy ARC kezelésére használhatók vegyületekként, gyógyászatilag elfogadható sókként (amikor lehetséges), gyógyászati készítmények hatóanyagaként más vírusellenes, fertőzésellenes szerekkel, immunmodulátorokkal, antibiotikumokkal vagy vakcinákkal kombinációban, vagy azok nélkül. A leírásban AIDS kezelésére, HIV fertőzés megelőzésére és HIV fertőzés kezelésére alkalmas módszereket is ismertetünk.

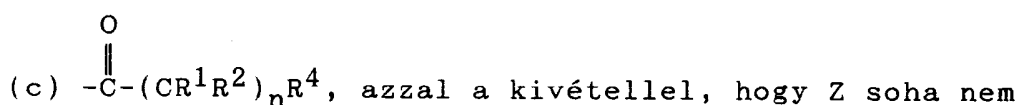
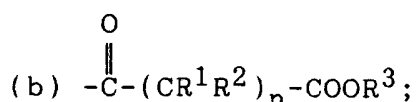
A jelen találmány az L-735,524 jelű vegyület előgyógyszereivel vagy gyógyászatilag elfogadható sóikkal foglalkozik HIV proteáz gátlásában, HIV fertőzés megelőzésében vagy kezelésében és a kialakult szerzett immundeficiencia szindróma (AIDS) kezelésében. Az előgyógyszereket a következőképen határozzuk meg:

(I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sói, a képletben

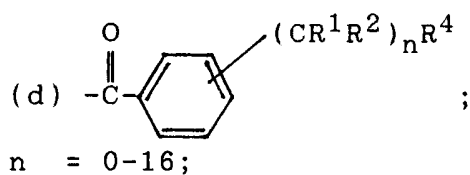
Y és Z jelentése nem egyaránt hidrogénatom, és

Y és Z jelentése egymástól függetlenül

(a) hidrogénatom;



$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ (1-4 szénatomos alkil)-NH₂ általános képletű csoportot; vagy



R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom;
 hidroxilcsoport; aminocsoport; fenilcsoport;
 heterogyűrűs csoport; 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy hidroxil-,
 -COOH, amino-, aril-, keto- vagy heterogyűrűs csoporttal helyettesített;

R^3 jelentése hidrogénatom; vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy aril-, amino-, -COOH, keto-,
 $-O-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-(1-2 \text{ szénatomos alkil});$ vagy $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-(1-2 \text{ szénatomos alkil})$ csoporttal helyettesített;

R^4 jelentése hidrogénatom, $-NR^1R^2$ általános képletű csoport vagy heterogyűrűs csoport.

A jelenleg előnyös alak egy nátrium-, kálium-, hidroklorid- vagy szulfátsó, amelyben Y és Z legalább egyike szukcinát-, glutarát- vagy adipát-észtert képez.

A HIV proteáz gátló, L-735,524 jelű vegyületet a 18597Y számú Merck ügy, az 1993. május 12-én publikált 0541168 számú európai szabadalmi bejelentés, amely utalás formájában a jelen leírás részét képezi, előírása szerint állítjuk elő. Az L-735,524 jelű vegyület N-[2(R)-hidroxil-1(S)-indanil]-2(R)-(fenil-metil)-4-(S)-hidroxil-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butyl)-karboxamido]-piperazinil}}-pentánamid vagy gyógyászatilag elfogadható sója. A vonatkozó szintetikus háttér az EP 0337714 szabadalmi irat

tartalmazza, amely - erre való tekintettel - utalás formájában a jelen bejelentés részét képezi.

A jelen találmány szerinti előgyógyszereket P450 citokróm gátlókkal, így ketokonazollal vagy cimetidinnel kombinálhatjuk. Ezek a gátlók növelhetik az előgyógyszer élettartamát azáltal, hogy gátolják a metabolikus oxidációt.

A ketokonazol cisz-1-acetil-4-{4-[[2-(2,4-diklór-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il]-metoxi]-fenil}-piperazin vagy gyógyászati lag elfogadható sója. Ezt a vegyületet a 4 144 346 vagy a 4 223 036 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban található eljárásokkal szintetizálják, a leírások - ezen okok miatt - utalás formájában a jelen bejelentés részét képezik.

A cimetidin N-ciano-N'-metil-N"-{2-[[5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-tio}-etil}-guanidin vagy gyógyászati lag elfogadható sója. Ezt a vegyületet a 3 950 333 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás eljárásainak megfelelően állítják elő, a leírás - ebből a célból - utalás formájában a jelen bejelentés részét képezi.

A jelen találmány szerinti vegyületek aszimmetriás vagy királis központokat tartalmazhatnak és racémátok, racém elegyek és egyedi diasztereomerek vagy enantiomerek formájában fordulhatnak elő, és mindezen izomer formák a jelen találmány körébe tartoznak.

Amikor valamelyik változó (például heterogyűrű, R^1 vagy R^2 stb.) egynél több alkalommal fordul elő valamelyik alkotórészben, a meghatározása minden egyes megjelenés esetén

független minden más megjelenésének meghatározásától. A szubsztituensek és/vagy változók kombinációi csak abban az esetben megengedhetők, ha ezek a kombinációk stabil vegyületet eredményeznek.

Az "alkil" jelentése, kivéve ha másképp adjuk meg, mind elágazóláncú, mind egyenesláncú telített alifás szénhidrogéncsoportokat magában foglal, amelyek a megadott számú szénatomot tartalmazzák (Me jelentése metilcsoport, Et jelentése etilcsoport, Pr jelentése propilcsoport, Bu jelentése butilcsoport); az "alkoxi" jelentése a megadott számú szénatomot tartalmazó olyan alkilcsoport, amely oxigén-hídon át kapcsolódik.

Az "aril" jelentése a leírásban, amennyiben másképp nem adjuk meg, fenilcsoport (Ph) vagy naftilcsoport.

A heterogyűrű vagy heterogyűrűs jelentése, amennyiben másképp nem határozzuk meg, stabil 5-7-tagú monociklusos heterogyűrű, amely telített és amely széntatomokból és a nitrogén- vagy oxigén- vagy kénatom közül választott 1-3 heteroatomból áll. A heterogyűrűnek, ha nitrogénatom van jelen, azon át kell kapcsolódnia. Ilyen heterogyűrűs elemek többek között a 4-morfolinil-, 1-piperazinil-, 1-piperidil-, 1-pirrolidinil- vagy a 4-tiomorfolinil-csoport.

A jelen találmány szerint a gyógyászatilag elfogadható sók (vízben vagy olajban oldódó vagy diszpergálható termékek) a hagyományos nemtoxikus sókat vagy kvaterner ammónium-sókat foglalják magukban, amelyeket például szervetlen vagy szerves savak vagy bázisok képeznek. Ilyen savaddíciós sók

például az acetát, adipát, alginát, aszpartát, benzoát, benzolszulfonát, hidrogén-szulfát, butirát, citrát, kámforát, kámforszulfonát, ciklopentánpropionát, diglükonát, dodecilszulfát, etánszulfonát, fumarát, glükohoheptanoát, glicerofoszfát, heptanoát, hexanoát, hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, 2-hidroxi-etánszulfonát, laktát, maleát, metánszulfonát, 2-naftalinszulfonát, nikotinát, oxalát, pamoát, pektinát, perszulfát, 3-fenil-propionát, foszfát, pirofoszfát, pivalát, propionát, szukcinát, tartarát, tiocianát, tozilát és undekanoát. Bázisos sók többek között az ammóniumsók, alkálifémsók, így a nátrium- és káliumsók, alkáliföldfémsók, így a kalcium- és magnéziumsók, szerves bázisokkal, így diciklohexil-aminnal, N-metil-D-glükaminnal képezett sók és aminosavakkal, így argininnel, lizinnel alkotott sók. A bázikus nitrogént tartalmazó csoportok például kevés szénatomos alkil-halogenidekkel, így metil-, etil-, propil- és butil-kloriddal, -bromiddal és -jodiddal; dialkil-szulfátokkal, így dimetil-, dietil-, dibutil-szulfátokkal; és diamil-szulfátokkal, hosszúláncú halogenidekkel, így decil-, lauril-, mirisztil- és sztearil-kloridokkal, -bromidokkal és -jodidokkal, aralkil-halogenidekkel, így benzil- és fenetil-bromidokkal és másokkal kvaternerizálhatók. Más gyógyászatilag elfogadható sók a szulfátsó-etanolát és a szulfátsók.

Alkoholok, így az L-735,524 észterezése különféle hagyományos eljárásokkal, így az alkoholcsoport megfelelő anhidriddel, karbonsavval vagy savkloriddal történő reagál-

tatásával valósítható meg. Ezek a reakciók, valamint az alkoholok észterezésére alkalmas más módszerek a szakember számára jól ismertek.

Az alkohol(ok) és a megfelelő anhidrid reakcióját (amelyet az 1. példa szemléltet) acilező katalizátor, így 4-DMAP [4-(dimetil-amino)-piridin, amely N,N-dimetil-amino-piridinként is ismert] vagy piridin vagy 1,8-bisz(dimetil-amino)-naftalin jelenlétében végezzük. Az előnyös acilező katalizátor a 4-DAMP.

Az alkohol és a megfelelő sav reakcióját (amelyet a 2. példa szemléltet) dehidratáló szer és, adott esetben acilező katalizátor jelenlétében valósítjuk meg. A dehidratáló szert, amely a víz eltávolításával vezeti a reakciót, a diklohexil-karbodiimid (DDC), az 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid (EDC) vagy más vízőldható dehidratáló szerek közül választjuk. Előnyös dehidratáló szer a DDC.

Más esetben az alkohol és a megfelelő karbonsav reakciója akkor is észterezéshez vezethet, ha trifluor-ecetsav-anhidrid és adott esetben piridin jelenlétében játszátjuk le. Egy további változat szerint az alkoholt és a megfelelő karbonsavat N,N-karbonil-diimidazol jelenlétében, piridin nélkül reagáltatjuk.

Az alkohol és savklorid reakcióját acilező katalizátor, így 4-DMAP vagy piridin jelenlétében valósítjuk meg.

Szelektív észterezést különféle módszerekkel végezhetünk. Az egyik előnyös módszert a 2. és 3. példa szemléltet.

teti, ahol az alkoholt először egy triklór-etil-származékkal észterezzük. Ezután az előnyös észtert kromatográfiásan elkülönítjük, majd a triklór-etil-csoportot cinkporral ecetsavban, redukzív úton eltávolítjuk. Más esetben a szelektív észterezést a bisz-észter hidrolízisével is megvalósíthatjuk.

A jelen találmány szerinti vegyületek HIV proteáz gátlására, humán immundeficiencia vírussal (HIV) történő fertőzés megelőzésére vagy kezelésére és a bekövetkező patológiai állapotok, így az AIDS kezelésére használhatók. Az AIDS kezelése vagy HIV fertőzés megelőzése vagy kezelése többek között, de nem kizárólag, a HIV fertőzések egy sor állapotának, így az AIDS, ARC (AIDS related complex) szimptomás és aszimptomás kezelését, és HIV hatásának ténylegesen vagy feltételesen kitett állapotok kezelését jelenti. Például a jelen találmány szerinti vegyületek HIV fertőzés kezelésére olyan esemény után is alkalmazhatók, amikor, például vértranszfúzió, testfolyadék-csere, csípés, véletlen tűszúrás vagy műtét alatt a beteg vérével való érintkezés esetén, a HIV fertőzés veszélye gyanítható.

Ezen célokra a jelen találmány szerinti vegyületeket orálisan, parenterálisan (ezen belül szubkután injekciók, intravénás, intramuszkuláris, intraszternális injekció vagy infúzió formájában), inhalációs spray alakjában vagy rektálisan olyan dózisegységben adagoljuk, amely hagyományos nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozókat, adjuvánsokat és vivőanyagokat tartalmaz.

Igy a jelen találmánnyal összhangban a továbbiakban HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmas eljárást és gyógyászati készítményt bocsátunk rendelkezésre. A kezelés abban áll, hogy az ilyen kezelést igénylő betegnek gyógyszerészeti hordozót és a jelen találmány szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét együtt tartalmazó gyógyászati készítményt adagolunk.

A gyógyászati készítmények lehetnek orálisan adagolható szuszpenziók vagy tabletták; nazális spray-k; steril injektálható készítmények, például steril injektálható vizes vagy olajos szuszpenziók vagy kúpok.

Az orálisan, szuszpenzió formájában adagolható készítményeket a gyógyszerészet területén jól ismert módszerekkel állítjuk elő, és ezek mikrokristályos cellulózt tartalmazhatnak a térfogat növelésére, alginasavat vagy nátrium-alginátot szuszpendálószerként, metil-cellulózt a viszkozitás növelésére, és magukban foglalhatnak a szakterületen ismert édesítő/ízesítőanyagokat. A hatóanyagot azonnal leadó tabletták mikrokristályos cellulózt, dikalcium-foszfátot, keményítőt, magnézium-sztearátot és laktózt és/vagy más, a szakterületen ismert segédanyagokat, kötőanyagokat, töltőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, hígítószerket és kenőanyagokat tartalmazhatnak.

A nazális vagy inhalációs adagolásra alkalmas készítményeket a gyógyszerészet területén jól ismert módszerekkel állítjuk elő só-oldatban, benzil-alkohol vagy más alkalmas konzerválószer felhasználásával, felszívódást elősegítő a-

anyagok alkalmazásával a biológiai hozzáférhetőség fokozására, fluorkarbonok és/vagy más szolubilizáló vagy diszpergáló szerek felhasználásával, amelyek a szakterületen ismertek.

Az injektálható oldatokat vagy szuszpenziókat megfelelő nem-toxikus, parenterálisan elfogadható hígítószerrek vagy oldószerrek, így mannit, 1,3-butándiol, víz, Ringer-oldat vagy izotóniás nátrium-klorid-oldat vagy megfelelő diszpergáló vagy nedvesítő és szuszpendáló szerek, így steril, zsíros olajok, ezen belül szintetikus mono- vagy digliceridek és zsírsavak, például olajsav alkalmazásával állítjuk elő.

Amikor rektálisan, kúpok formájában történik az adagolás, ezeket a készítményeket a hatóanyag és alkalmas nem-irritáló segédanyag, így kakaóvaj, szintetikus glicerid-észterek vagy polietilénglikolok összekeverésével állítjuk elő, ez utóbbi anyagok közönséges hőmérsékleten szilárdak, de folyékonnyá válnak és/vagy feloldódnak a rektális üregben, és így adják le a hatóanyagot.

A jelen találmány szerinti vegyületeket embereknek olyan dózistartományban adagoljuk, amely minden vegyületre speciális. Az L-735,524 vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóit orálisan kb. 40 mg és kb. 4000 mg/nap közötti dózistartományban, 1-4 dózistra osztva adjuk be naponta. A ketokonazolt vagy gyógyászatilag elfogadható sóját orálisan, másodnaponként kb. 200 mg és napi két alkalommal kb. 400 mg közötti dózistartományban adagoljuk. A cimetidint vagy gyógyászatilag elfogadható sóját orálisan vagy intravénásan napi kb. 100 mg és kb. 4800 mg közötti mennyiségben 1-4 dó-

zisban adjuk be. Nyilvánvaló azonban, hogy a speciális dózisszint és az adagolás gyakorisága a betegtől függően változtatható és különféle tényezőktől, így az alkalmazott speciális vegyület hatásától, metabolikus stabilitásától és hatásának hosszától, a beteg korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, étrendjétől, az adagolás módjától és idejétől, a kiválasztás sebességétől, a hatóanyagkombinációtól, az adott állapot súlyosságától és a kezelendő egyéntől függ.

1. példa

N-[2(R)-(Szukcinoil-oxi)-1(S)-indanil]-5-[[2(S)-(terc-butyl-amino-karbonil)]-4-(3-piridil-metil)-piperazino]-4(S)-
-(szukcinoil-oxi)-2(R)-(fenil-metil)-pentánamid (L-735,524-
biszsukcinát-észter, L-751,368)

1,5 g L-735,524 monohidrát és 2,5 g borostyánkősav-anhidrid 10 ml piridinnel készült oldatát 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután forgó készülékben a piridint lepároljuk, és a maradékot 30 ml víz és 150 ml kloroform elegyében oldjuk. A vizes réteget eltávolítjuk, és a szerves réteget vízzel mossuk. A kloroformos oldatot nátrium-sulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot egy éjszakán át vákuumban szárítjuk, így a piridíniumsót habos szilárd anyagként kapjuk, amelynek tömege 2,45 g. Ezt 25 ml ecetsavban feloldjuk, és az ecetsav feleslegét forgó készülékben lepároljuk. A maradékot vákuumban szárítjuk, így üvegszerű szilárd anyagot kapunk. Ezt az anyagot 5 ml etanolban old-

juk, és jégfürdőben hűtjük. Az etanolos oldathoz kis részletekben, élénk keverés közben 50 ml jéghideg vizet adunk. Fehér csapadék képződik, amelyet mágneses keverővel finom szuszpenzióvá keverünk. A csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és vákuumban szárítjuk. Ily módon 1,7 g fehér port kapunk, amely TLC és HPLC eljárással vizsgálva homogén.

2. példa

N-[2(R)-(Triklór-etoxi-szukcinoil-oxi)-1(S)-indanil]-5-
-[2(S)-(terc-butyl-amino-karbonil)]-4-(3-piridil-metil)-
-piperazino]-4(S)-hidroxil-2(R)-(fenil-metil)-pentánamid
(L-735,524-triklór-etil-szukcinát-monoészter)

2,35 g L-735,524-monohidrátot, 1,1 g mono(triklór-etil)-szukcinátot, 0,49 g 4-(dimetil-amino)-piridint és 0,9 g diciklohexil-karbodiimidet 50 ml kloroformban oldunk, és az oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jégfürdőben lehűtjük, és a kivált diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. A szűrletet 0,3 ml ecetsavval megsavanyítjuk, és két alkalommal vízzel, majd egy alkalommal telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A kloroformos oldatot bepároljuk, így 4,14 g fehér habot kapunk, amely két izomer monoészterből, a diészterből, reagálatlan kiindulási anyagból és valamennyi diciklohexil-karbamidból áll. Ezt a keveréket négy részre osztjuk, és preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással szilikagél lemezen, metanol és kloroform 8:92 térfogatarányú elegyével kifejlesztve tisztítjuk. A kívánt monoészterben feldúsult frak-

ciókat egyesítjük, és metanol és kloroform 3:97 térfogat-arányú elegyét alkalmazva ismételten kromatografáljuk. Ily módon 1,85 g tiszta triklór-etil-monoszukcinátot kapunk.

3. példa

N-[2(R)-(Szukcinoil-oxi)-1(S)-indanil]-5-[[2(S)-(terc-
-butil-amino-karbonil)]-4-(3-piridil-metil)-piperazino]-
-4(S)-hidroxi-2(R)-(fenil-metil)-pentánamid (L-735,524-
monoszukcinát észter, L-755,550)

1,8 g 2. példa szerinti triklór-etil-észtert 50 ml ecetsavban oldunk, és az oldathoz 3 g cinkport adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten három órán át keverjük, további 1,5 g cinkport adunk hozzá, és a keverést még 3 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 100 ml kloroformban felvesszük, 2 x 50 ml vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A kloroformos oldatot bepároljuk, így 1,34 g habos szilárd anyagot kapunk. Ezt szilikagélen preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, a kifejlesztéshez metanol és kloroform 15:85 térfogatarnyú elegyét használjuk. Ily módon tiszta monoésztert kapunk. Ezt kloroformban oldjuk, és rövid celitágyon át Pasteur pipettában szűrjük. A kloroform lepárlása után a tiszta monoésztert 1,23 g fehér por alakjában kapjuk.

4. példa

Előírás a biszszukcinát-észterrel történő kezelésre

E szerint az előírás szerint HIV-szeronegatív egyedeknek az 1. példa szerinti terméket 500-1500 mg-os teljes napi dózisban adagoljuk. A vírusellenes hatást a kezelés előtt és után megmérjük a HIV p24 antigén szérumszintjének, a HIV RNA szérumszintjének és a CD4 limfocita számának a meghatározásával.

5. példa

Előírás szukcinát-monoészterrel történő kezelésre

E szerint az előírás szerint HIV-szeronegatív egyedeknek a 3. példa szerinti terméket 500-1500 mg-os teljes napi dózisban adagoljuk. A vírusellenes hatást a kezelés előtt és után megmérjük a HIV p24 antigén szérumszintjének, a HIV RNA szérumszintjének és a CD4 limfocita számának a meghatározásával.

6. példa

N-[2(R)-(Dimetil-amino-acetoxi)-1(S)-indanil]-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-{4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butyl)-karboxamido]-piperazinil}}-pentánamid [(P6) képletű vegyület] előállítás

700 mg (1,109 mmol) N-[2(R)-hidroxi-1(S)-indanil]-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-{4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butyl)-karboxamido]-piperazinil}}-pentánamid 4 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 137 mg (1,331 mmol) N,N-dimetil-glicint, 274 mg (1,331 mmol) 1,3-diciklohexil-karbodiimidet és katalitikus mennyiségű, 13 mg (0,11 mmol)

N,N-dimetil-amino-piridint adunk. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni, majd szűrjük és bepároljuk. A maradékként kapott fehér habot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk [40 x 150 mm-es oszlop, gradiens elúció CH_2Cl_2 :ammóniával telített CHCl_3 :MeOH = 60:39,5:0,5% (1000 ml), 60:39:1% (1000 ml), 60:38,5:1,5% (1000 ml) oldószer-eleggyel]. Ily módon 310 mg fehér habot különítünk el, amelyet etil-acetát és hexán 20:80 eleggyel eldolgozva 215 mg, 78-82°C-on olvadó fehér szilárd anyagot kapunk.

Elemanalízis a $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C: 67,35%; H: 7,86%; N: 11,78%;

talált: C: 67,37%; H: 7,67%; N: 11,49%.

7. példa

A következő vegyületeket a 6. példában leírt körülmények között állítjuk elő.

A) N-[2(R)-(Benzoil-oxi)-1(S)-indanil]-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-{4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butyl)-karboxamido]-piperazinil}}-pentánamid [(P7A) képletű vegyület]

Op. 154-161°C

Elemanalízis a $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_5$ összegképlet alapján:

számított: C: 71,94%; H: 7,16%; N: 9,76%;

talált: C: 71,93%; H: 7,19%; N: 9,76%.

B) N-[2(R)-(Nonoil-oxi)-1(S)-indanil]-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-{4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-

-butil)-karboxamido]-piperazinil}}-pentánamid [(P7B) képletű vegyület]

Op. 62-68°C

Elemanalízis a $C_{45}H_{63}N_5O_5 \cdot 0,8H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C: 70,34%; H: 8,47%; N: 9,11%;

talált: C: 70,32%; H: 8,30%; N: 9,06%.

C) N-[2(R)-(Acetoxi)-1(S)-indanil]-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butil)-karboxamido]-piperazinil}}-pentánamid [(P7C) képletű vegyület]

Op. 90-94°C

Elemanalízis a $C_{38}H_{49}N_5O_5 \cdot 0,4CH_2Cl_2$ összegképlet alapján:

számított: C: 66,86%; H: 7,28%; N: 10,15%;

talált: C: 66,77%; H: 7,19%; N: 10,44%.

D) N-[2(R)-(Acetoxi)-1(S)-indanil]-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-acetoxi-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butil)-karboxamido]-piperazinil}}-pentánamid [(P7D) képletű vegyület]

Ehhez a biszacetáthoz minden reagensből 2,5 ekvivalens szükséges. A kromatografálás után olajat kapunk. Ezt az olajat etil-acetátban 1 ekvivalens kénsavval kezeljük. Az oldatot bepároljuk, és a visszamaradó fehér habot nagy vákuumban 18 órán át, 55°C-on szárítjuk. Op. 133-138°C

Elemanalízis a $C_{40}H_{51}N_5O_6 \cdot 1,35H_2SO_4$ összegképlet alapján:

számított: C: 58,21%; H: 6,55%; N: 8,48%;

talált: C: 58,12%; H: 6,65%; N: 8,20%.

8. példa

N-{2(R)-[4-(Klór-metil)-benzoil-oxil]-1(S)-indanil}-2(R)-
-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-
-[N'-(terc-butyl)-karboxamido]-piperazinil}]-pentánamid
[(P8) képletű vegyület] előállítás

2,0 g (3,16 mmol) N-[2(R)-hidroxi-1(S)-indanil]-2(R)-
-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-
-[N'-(terc-butyl)-karboxamido]-piperazinil}]-pentánamid 20
ml metilén-dikloriddal készült oldatához 648 mg (3,803 mmol)
4-(klór-metil)-benzoesavat, 784 mg (3,803 mmol) 1,3-diciklo-
hexil-karbodiimidet és katalitikus mennyiségű, 38 mg (0,387
mmol) N,N-dimetil-amino-piridint adunk. A reakcióelegyet 24
órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni, majd szűrjük és
bepároljuk. A fehér hab maradékot oszlopkromatográfiásan
tisztítjuk [50 x 150 mm-es oszlop, gradiens elúció
CH₂Cl₂:ammóniával telített CHCl₃:MeOH = 60:39,5:0,0% (1000
ml), 60:39:1% (1000 ml), 60:38,5:1,5% (1000 ml), 60:38:2
(1000 ml), 60:37:3 (1000 ml), 60:35:5 (1000 ml) oldó-
szereleggyel]. Ily módon 1,46 g fehér habot különítünk el.

Vékonyréteg-kromatográfia (CH₂Cl₂:ammóniával telített

CHCl₃:MeOH = 60:35:5): R_f = 0,26

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59-8,56 (m, 2H); 7,83-7,78 (m,
3H); 7,60 (m, 1H); 7,40 (d, J = 12Hz, 2H); 7,29-7,09 (m,
5H); 7,05-6,85 (m, 5H); 6,31 (d, J = 8,3Hz, 1H); 5,75 (dd, J
= 8,2Hz és 4,9Hz, 1H); 5,50 (dd, J = 4,7Hz és 4,03Hz, 1H);
4,60 (s, 2H); 4,12 (széles s, 1H); 3,89-3,83 (m, 1H); 3,51
(s, 2H); 3,29 (dd, J = 17,5Hz és 4,0Hz, 1H); 3,19-3,16 (m,

1H); 3,08 (d, $J = 17,5\text{Hz}$, 1H); 2,95-2,91 (m, 1H); 2,83-2,45 (m, 8H); 2,38-2,29 (m, 1H); 1,90-1,81 (m, 1H); 1,62 (széles s, 1H); 1,57-1,48 (m, 1H); 1,38 (s, 9H).

9. példa

N-{2(R)-[4-(Morfolino-metil)-benzoil-oxil]-1(S)-indanil}-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butil)-karboxamido]-piperazinil}]-pentánamid [(P9) képletű vegyület] előállítása

425 mg (0,55 mmol) N-{2(R)-[4-(klór-metil)-benzoil-oxil]-1(S)-indanil-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-[4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butil)-karboxamido]-piperazinil}]-pentánamid 1 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatához 0,242 ml (2,77 mmol) morfolint adunk. Az oldatot 48 óra eltelte után 80 ml etil-acetáttal hígítjuk, és 4 x 10 ml vízzel, majd 1 x 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó fehér szilárd anyagot gyors oszlop-kromatográfiás eljárással tisztítjuk [40 x 150 mm-es oszlop, gradiens elúció CH_2Cl_2 :ammóniával telített CHCl_3 :MeOH = 60:39,5:0,0% (1000 ml), 60:39:1% (1000 ml), 60:38,5:1,5% (1000 ml), 60:38:2 (1000 ml), 60:37:3 (1000 ml), 60:36:4 (1000 ml) oldószerkeleggyel]. Ily módon 404 mg áttetsző olajat különítünk el. Etil-acetátból végzett kristályosítással 350 mg fehér szilárd anyagot kapunk, amely 110-120°C-on olvad.

Elemanalízis a $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot 0,35\text{H}_2\text{O}$ összegképlet alapján:

számított: C: 70,02%; H: 7,43%; N: 10,21%;

talált: C: 70,04%; H: 7,34%; N: 10,13%.

10. példa

A 9. példában leírt eljárást követve az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

A) N-{2(R)-4-[4-(4'-Metil-piperazino-metil)-benzoil-oxil]-1(S)-indanil}-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-{4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butil)-karboxamidol]-piperazinil}}-pentánamid [(P10A) képletű vegyület]

Op. 88-94°C

Elemanalízis a $C_{49}H_{62}N_7O_5 \cdot 1,0H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C: 69,48%; H: 7,62%; N: 11,57%;

talált: C: 69,33%; H: 7,44%; N: 11,35%.

B) N-{2(R)-[4-(N,N-Dietil-amino-metil)-benzoil-oxil]-1(S)-indanil}-2(R)-(fenil-metil)-4(S)-hidroxi-5-{1-{4-(3-piridil-metil)-2(S)-[N'-(terc-butil)-karboxamidol]-piperazinil}}-pentánamid [(P10B) képletű vegyület]

Op. 135-145°C

Elemanalízis a $C_{48}H_{62}N_6O_5 \cdot 0,4H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C: 71,15%; H: 7,81%; N: 10,37%;

talált: C: 71,11%; H: 7,57%; N: 10,77%.

Noha a fenti leírás a jelen találmány elvét ismerteti bemutatás céljára szolgáló példákkal, nyilvánvaló, hogy a találmány gyakorlati megvalósítása magában foglal minden szokásos variációt, adaptációt vagy módosítást mint a következő igénypontok és azok ekvivalenseinek körébe esőt.

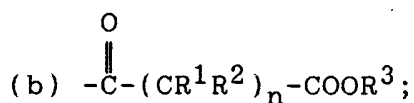
Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű előgyógyszer vagy gyógyászatilag elfogadható sói, a képletben

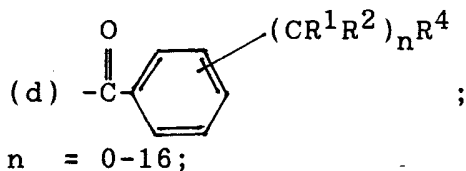
Y és Z jelentése nem egyaránt hidrogénatom, és

Y és Z jelentése egymástól függetlenül

(a) hidrogénatom;



(c) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-(CR}^1\text{R}^2\text{)}_n\text{R}^4$, azzal a kivétellel, hogy Z soha nem jelent $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-(1-4 szénatomos alkil)-NH}_2$ általános képletű csoportot; vagy



R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom;

hidroxilcsoport; aminocsoport; fenilcsoport;

heterogyűrűs csoport; 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy hidroxil-, -COOH, amino-, aril-, keto- vagy heterogyűrűs csoporttal helyettesített;

R^3 jelentése hidrogénatom; vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy aril-, amino-, -COOH, keto-, $\text{-O-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-(1-2 szénatomos alkil)}$; vagy $\text{-O-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-O-(1-2 szénatomos alkil)}$ csoporttal helyettesített;

R^4 jelentése hidrogénatom, $-NR^1R^2$ általános képletű csoport vagy heterogyrús csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti előgyógyszer ketokonazollal kombinálva.

3. Az 1. igénypont szerinti előgyógyszer cimetidinnel kombinálva.

4. Az 1. igénypont szerinti előgyógyszer, ahol a gyógyászatilag elfogadható só nátrium-, kálium-, hidrogén-klorid- vagy szulfátsó, úgyhogy az Y és Z legalább egyike szukcinát-, glutarát- vagy adipát-észtert képez.

5. Eljárás HIV proteáz gátlására, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő alkalmas emlősnek az 1. igénypont szerinti előgyógyszer hatásos mennyiségét adagoljuk.

6. Eljárás HIV fertőzés megelőzésére vagy HIV fertőzés kezelésére vagy AIDS vagy ARC kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő alkalmas emlősnek az 1. igénypont szerinti előgyógyszer hatásos mennyiségét adagoljuk.

7. Gyógyászati készítmény HIV proteáz gátlására, amely az 1. igénypont szerinti előgyógyszer hatásos mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

8. Gyógyászati készítmény HIV fertőzés megelőzésére vagy kezelésére vagy AIDS vagy ARC kezelésére, amely az 1. igénypont szerinti előgyógyszer hatásos mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

3 lap 1012

A meghatalmazott:

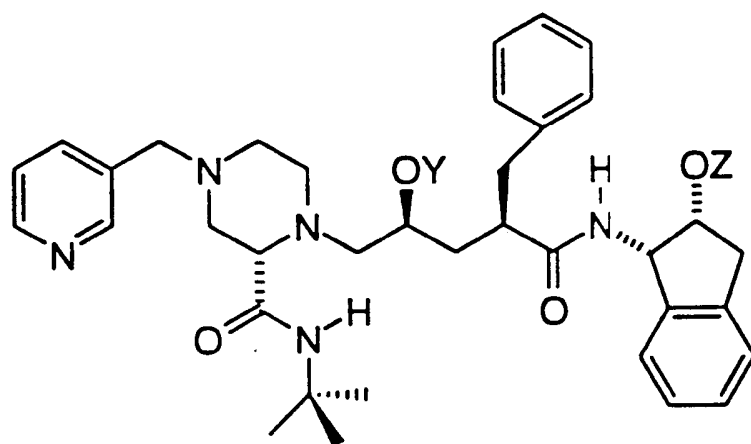
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.

Török
Török Ferenc
szabadalmi ügyvivő

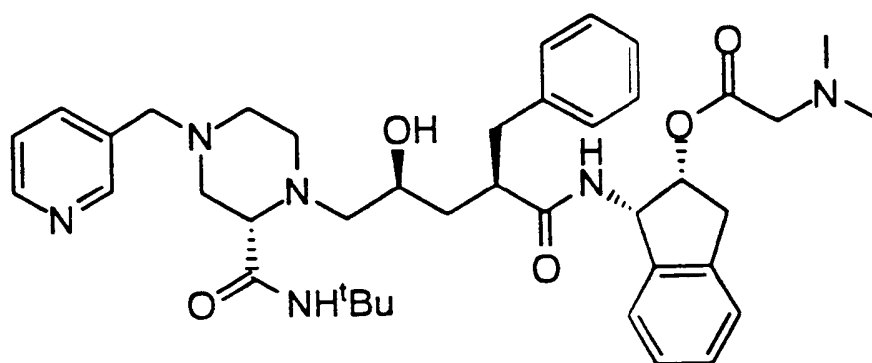
P96 01340

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

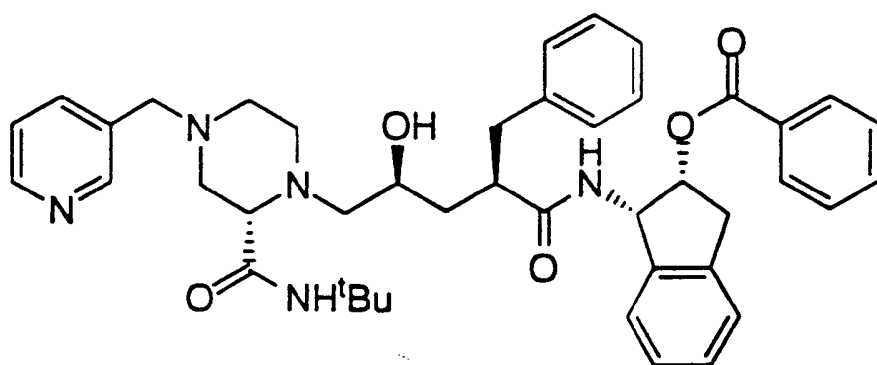
1/3



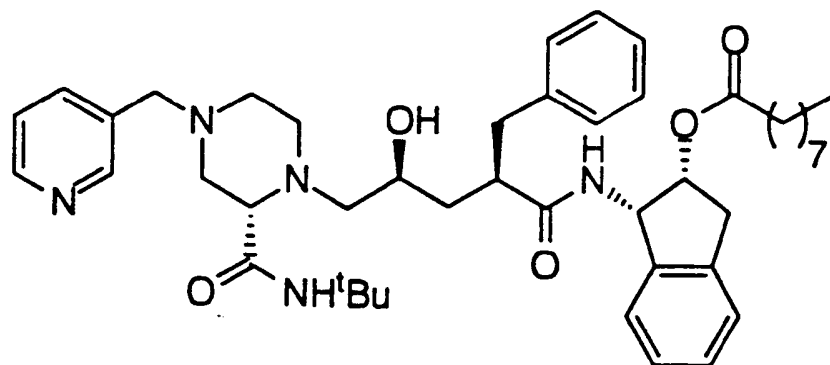
(I)



(P6)



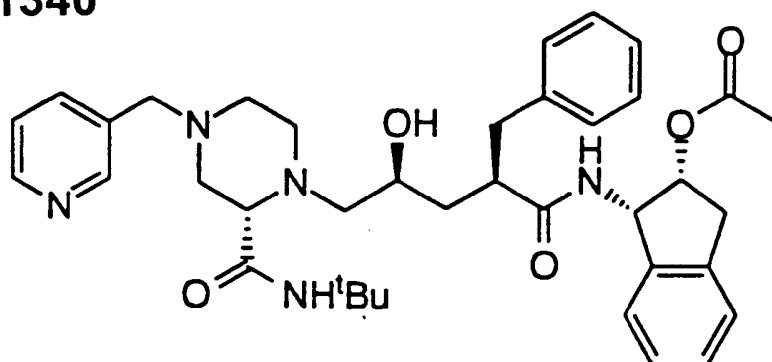
(P7A)



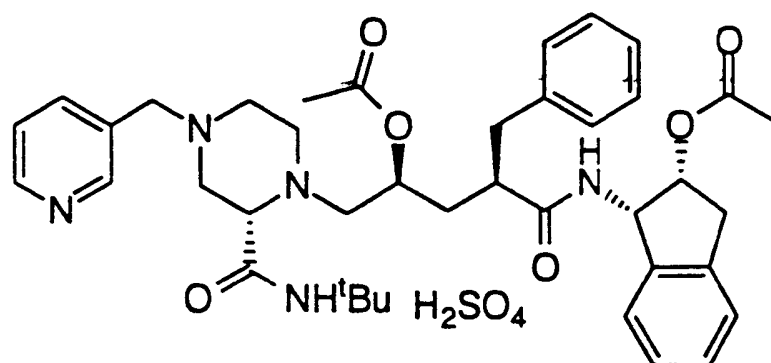
(P7B)

P96 01340

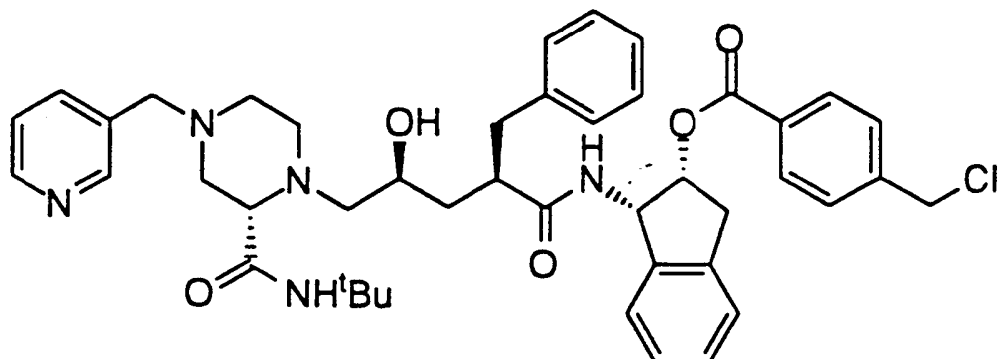
2/3



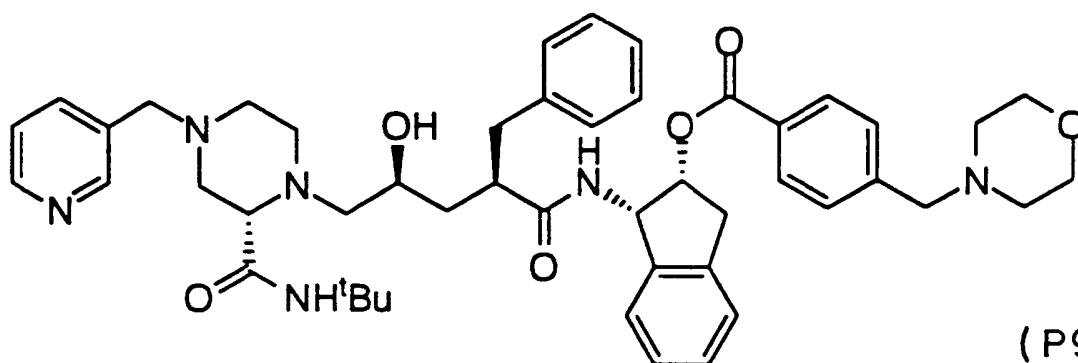
(P7C)



(P7D)



(P8)



(P9)

P96 01340

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 3/3

