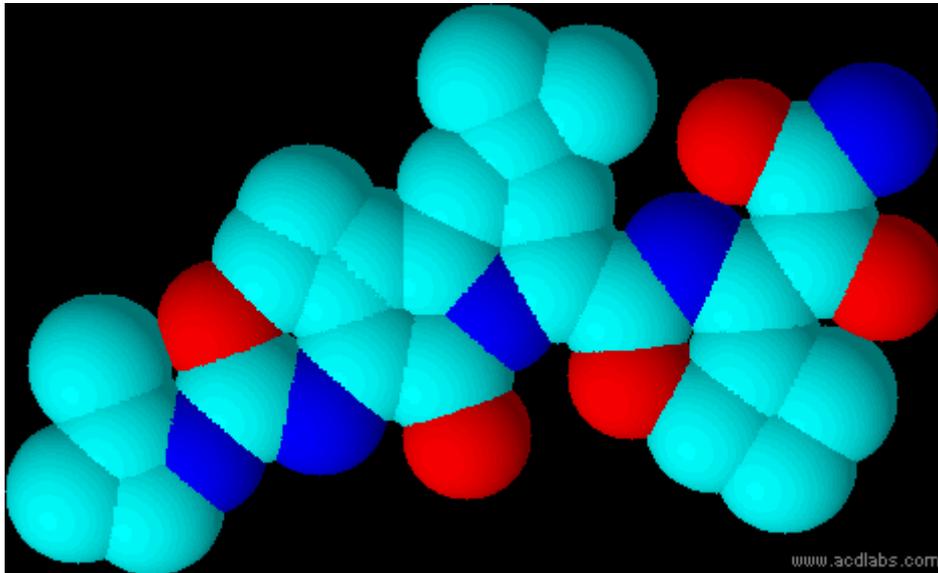


Inhaltsverzeichnis

Allgemeines und physikalische Daten	Seite 3
Darstellung	Seite 6
Analytik	Seite 9
Pharmakologie und Toxikologie	Seite 11
Quellen	Seite 13

Allgemeines



IUPAC-Name

(1R,5S)-N-[3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl]-3-[2(S)-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-1-oxobutyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2(S)-carboxamide ^[1]

Handelsname

Victrelis® ^[1]

Wirkstoffklasse

Proteaseinhibitor ^[2]

Summenformel

$C_{27}H_{45}N_5O_5$

Patent^[1]

Handelsname: Victrelis®,^[2]

Hersteller: MSD Sharp & Dohme,^[2]

Jahr des Erstpatents: 2002^[1]

Patentnummer: WO 2002008244^[1]

CAS-Nummer: 394730-60-0^[1]

Physikalische Daten

Molare Masse: $519,7 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$ ^[3]

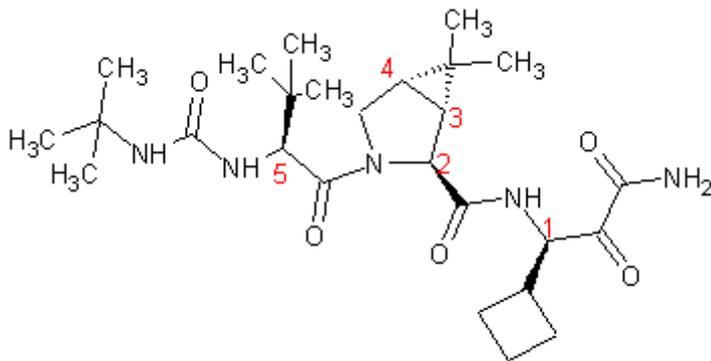
Schmelzpunkt: 110-120 °C (Zersetzung)^[3]

Aussehen: weißes Pulver^[3]

Löslichkeit: gut löslich in DMSO, Methanol^[3]

LogP Wert: 1.49^[3]

Chiralitätsbeschreibung



Chiralitätszentrum 1: R-konfiguriert

Chiralitätszentrum 2: S-konfiguriert

Chiralitätszentrum 3: R-konfiguriert

Chiralitätszentrum 4: S-konfiguriert

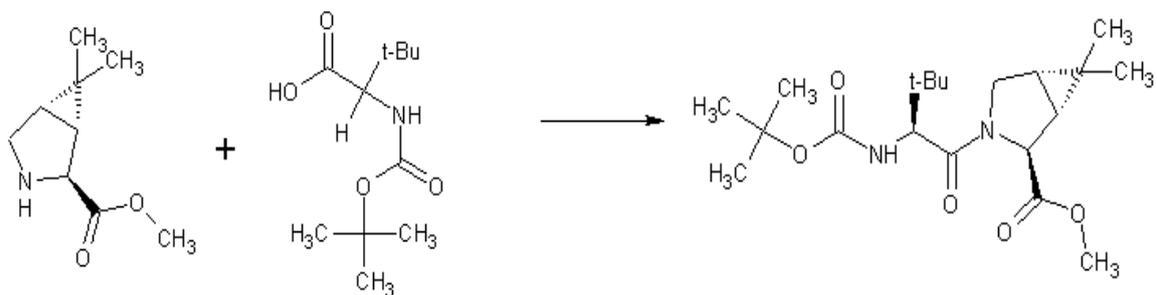
Chiralitätszentrum 5: S-konfiguriert

Das 1 R-konfigurierte Isomer ist die Wirkform. Allerdings wird das 1 S-Isomer in vivo in die Wirkform umgewandelt.

Darstellung

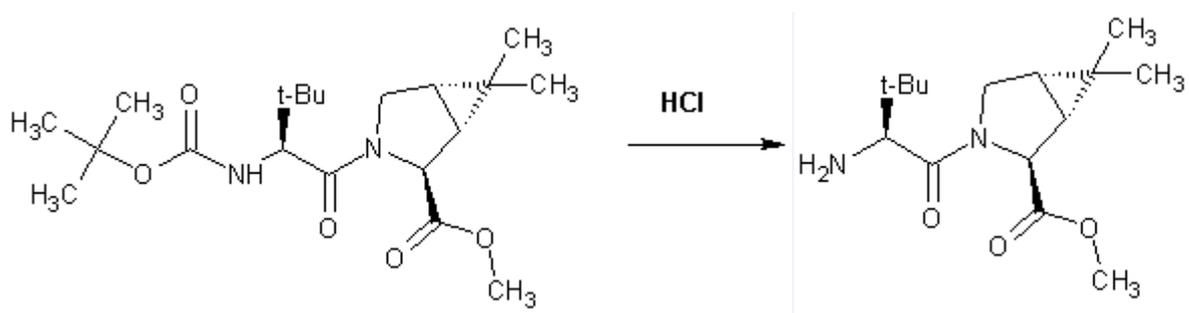
Schritt 1^[4]

Infolge eines nukleophilen Angriffs des Pyrrolidinstickstoffs an das Carbonyl-C der Säurefunktion kommt es unter Wasserabspaltung zur Amidbildung.



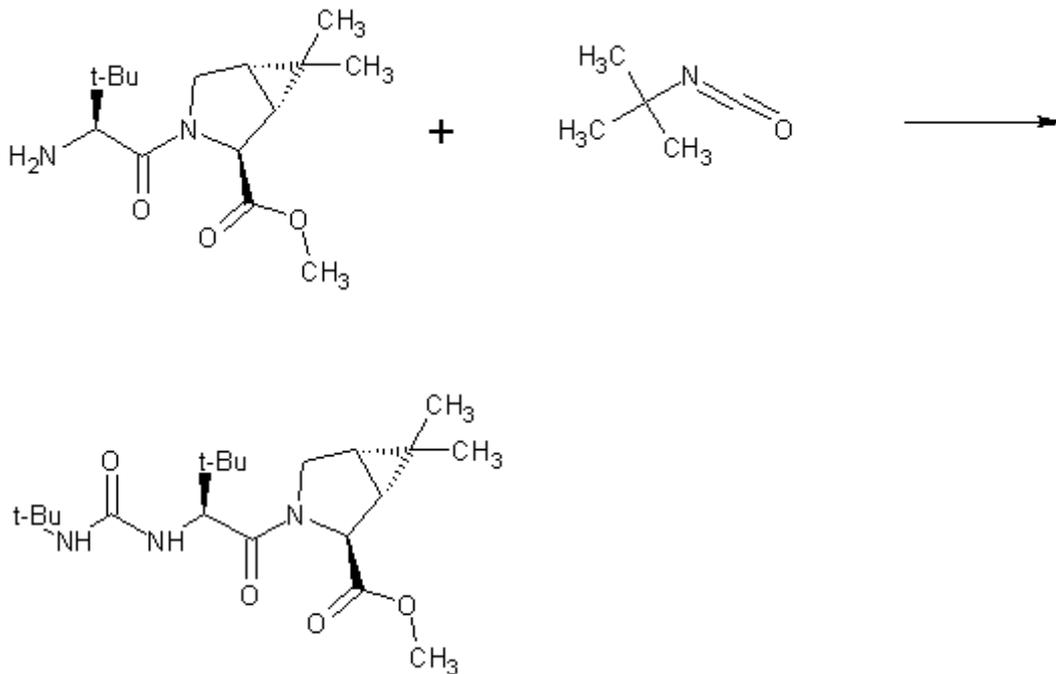
Schritt 2^[5]

Nach saurer Hydrolyse wird die Carbamatschutzgruppe abgespalten und man erhält tert-Butanol, CO₂ und das primäre Amin.



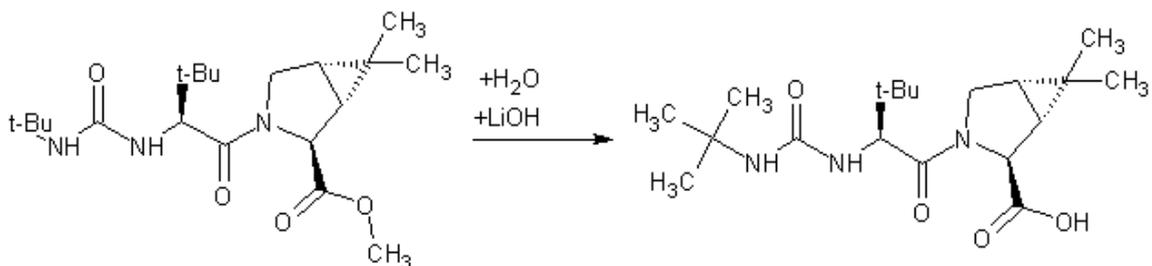
Schritt 3^[6]

Das Stickstoffatom des primären Amins greift nucleophil an das positiv polarisierte Kohlenstoffatom des Isocyanats an und es entsteht ein Harnstoffderivat.



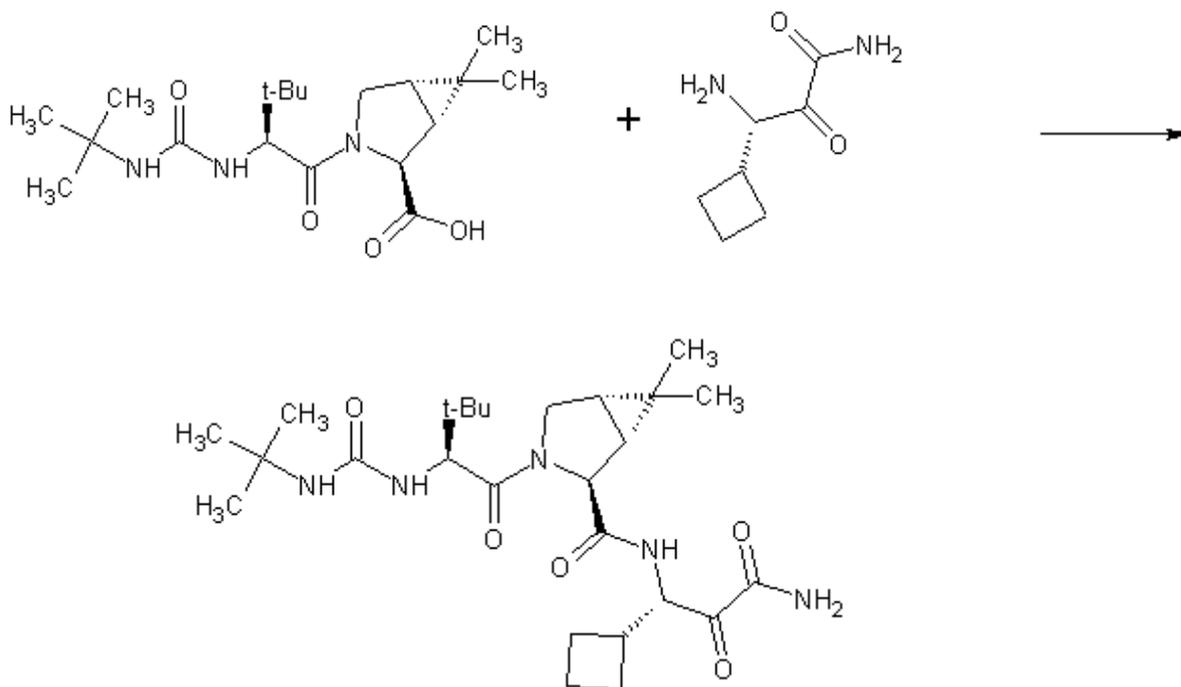
Schritt 4^[7]

Alkalische Hydrolyse des Methylesters



Schritt 5^[8]

Amidbildung aus Carbonsäure und Amin.



Analytik

^1H NMR (in DMSO-d₆)^[9]

δ [ppm] = 0.84 (d, J=2.3 Hz, 3H), 0.90-1.02 (m, 9H), 0.99 (d, J=4.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.40-1.86 (m, 7H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 3.75 (dd, J=5.3 and 10.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=6.8 and 10.4 Hz, 1H), 4.4 (dd, J=3.0 and 5.3 Hz, 2H), 5.17 (dddd, J=4.6, 8.1, 8.1, and 10.4 Hz, 1H), 5.3 (br s, 2H), 6.71 (d, J=14.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.3 and 19.0 Hz, 1H), and 7.34 (dd, J=7.1 and 20.2 Hz, 1H)

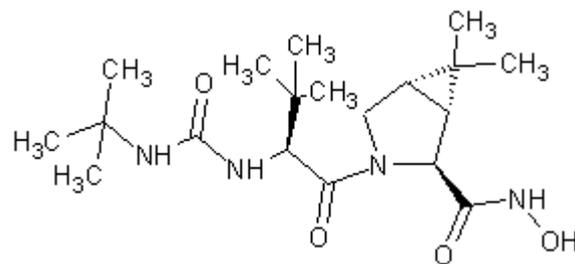
^{13}C NMR (in DMSO-d₆)^[10]

δ [ppm] = 197.9, 197.2, 174.4, 173.7, 171.6, 171.5, 171.1, 171.0, 170.8, 163.1, 162.8, 157.5, 157.4, 157.3, 157.2, 94.4, 94.3, 60.8, 59.8, 59.4, 59.2, 56.9, 56.8, 53.7, 52.3, 52.1, 51.8, 49.0, 48.9, 48.8, 47.5, 40.1, 40.0, 39.5, 39.2, 39.0, 36.8, 36.6, 35.8, 35.7, 34.2, 34.1, 34.0, 32.4, 32.2, 32.1, 31.9, 30.7, 30.6, 30.4, 29.4, 29.1, 28.0, 27.9, 27.8, 27.7, 27.4, 27.2, 27.1, 26.9, 26.4, 26.2, 26.1, 26.0, 18.7, 18.6, 18.5, 18.4, 18.0, 17.9, 17.8, 17.7, 12.6, 12.5

Organische Reaktivitätsanalytik

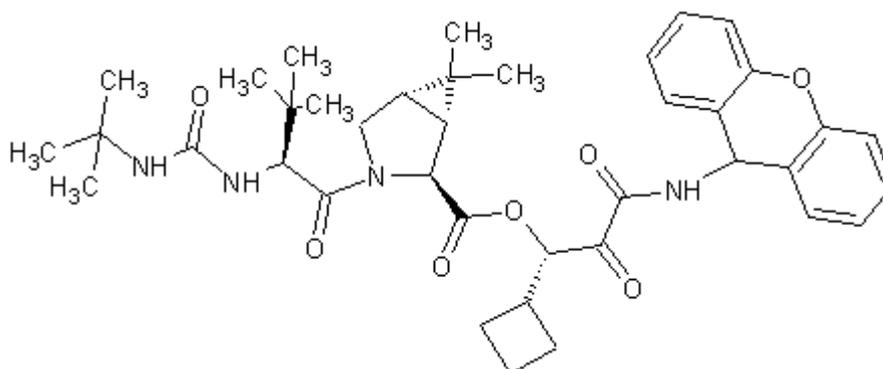
Carbonsäure: Hydroxamsäure-Reaktion

Nach Hydrolyse zur Carbonsäure, Umsetzung mit DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) und Zugabe von Hydroxylamin entsteht das Hydroxamsäurederivat und Dicyclohexylharnstoff.



Carbonsäureamide: Xanthidrol-Reaktion

Nach Zugabe einer Säure zu Xanthidrol wird dehydratisiert, es entsteht ein mesomeriestabilisiertes Xanthylum-Ion. Dieses dient als Elektrophil für das primäre Carbonsäureamid des Boceprevirs. Es entsteht eine gut kristallisierende Verbindung.



Pharmakologie^[2]

Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis-C des Genotyps 1 in Kombination mit Peginterferon-alpha und Ribavirin bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

Pharmakodynamik

Wirkmechanismus

Boceprevir ist ein HCV-NS3-Protease-Inhibitor. Es bindet kovalent, jedoch reversibel, über eine funktionelle (α -)Ketoamid-Gruppe an die Seringruppe (Ser139) im aktiven Zentrum der NS3-Protease und hemmt so die Virusreplikation in HCV-infizierten Wirtszellen.

Pharmakokinetik

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ von Boceprevir beträgt ca. 3,4 Stunden. Dabei werden 79% über den Stuhl und 9% über den Urin ausgeschieden. Diese Daten deuten darauf hin, dass Boceprevir hauptsächlich über die Leber metabolisiert wird.

Biotransformation

Boceprevir wird hauptsächlich durch eine Aldo-Keto-Reduktase zu Keton-reduzierten Metaboliten verstoffwechselt, die keine Aktivität gegen HCV aufweisen.

Des Weiteren erfolgt in geringem Ausmaße eine oxidative Verstoffwechslung durch CYP3A4/5.

Toxikologie

Nebenwirkungen

Zu häufigen Nebenwirkung zählen u.a. Bronchitis, Entzündung von haut und Bindegewebe, Herpes simplex, Influenza, orale Pilzinfektionen, Anämie, Struma, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Hypotonie.

Wechselwirkung mit anderen Medikamenten

Da Boceprevir ein starker CYP3A4/5- Inhibitor ist, kann es bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Medikamenten, die hauptsächlich durch CYP3A4/5 metabolisiert werden zu erhöhten Plasmakonzentrationen kommen.

Quellen

1. Patent WO 2002008244 (31. Januar 2002)
2. <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=013145&RL=Victrelis%20200%26nbsp%3Bmg%20Hartkapseln>
3. Malcolm, B., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 50, 1013 (2006), Cubero, M., et al.: Virology, 370, 237 (2008), Venkatraman, S., et al.: J. Med. Chem., 49, 6074 (2006),
4. Chen, Kevin X.; Vibulbhan, Banacha; Yang, Weiyang; Nair, Latha G.; Tong, Xiao; Cheng, Kuo-Chi; Njoroge, F. George Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2009 , vol. 19, # 4 p. 1105 - 1109
5. SCHERING CORPORATION Patent: WO2005/87721 A2, 2005 ; Location in patent: Page/Page column 54; 228
6. Schering Corporation Patent: US2006/46956 A1, 2006 ;Location in patent: Page/Page column 36-37
7. SCHERING CORPORATION Patent: WO2004/113294 A1, 2004 ; Location in patent: Page/Page column 20-21
8. SCHERING CORPORATION Patent: WO2004/113294 A1, 2004 ; Location in patent: Page/Page column 22-23
9. Schering Corporation
Patent: US2007/149459 A1, 2007
10. SCHERING CORPORATION
Patent: WO2004/113294 A1, 2004