SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚRAD PRIEMYSELNÉHO VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) 392-93

(13) A3

(22) 23.04.93

(32) 24.04.92

(31) P 42 13 634.2

(33) DE

(40) 09.02.93

5(51) C 07 D 233/76, 233/72, A 61 K 37/02

(71) CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT, Franfurkt am Main, DE;

(72) ZOLLER Gerhard Dr., Schöneck, DE; KÖNIG Wolfgang Dr., Hofheim, DE; KNOLLE Jochen Dr., Kriftel, DE;JUST Melitta Dr., Langen, DE; JABLONKA Bernard Dr., Bad Soden, DE;

(54) Deriváty 2,4 -dioxo-imidazolidínu

(57) Riešenie sa týka derivátov 2,4 -dioxo-imidazolidínu všeobecného vzorca I, v ktorom majú substituenty význam uvedený v opise, spôsobu ich výroby a ich použitia ako inhibítorov agregácie trombocytov, metastázovania karcinómových buniek, ako i väzby osteoklastov na povrch kostí.

Deriváty 2,4-dioxo-imidazolidínu

Oblasť techniky

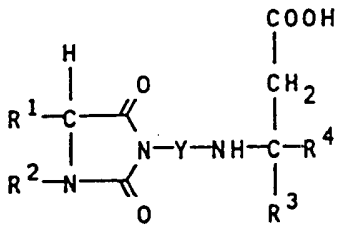
Vynález sa týka derivátov 2,4-dioxo-imidazolidínu, spôsobu ich výroby a ich použitia ako látok potláčajúcich agregáciu krvných doštičiek.

Doterajší stav techniky

V EP-A 449 079, ako i v nezverejnenej nemeckej prihláške vynálezu P 41 26 277.8 sú popísané deriváty hydantoínu s účinkom potláčania agregácie trombocytov. Ďalšie výskumné práce ukázali, že tiež zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú silnými inhibítormi agregácie krvných doštičiek.

Podstata vynálezu

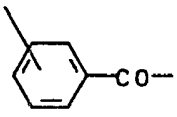
Predmetom predloženého vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I),

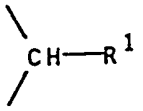
v ktorom

Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, pričom
m znamená celé číslo 1 až 4,
alebo skupinu

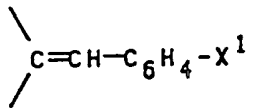


R^1 znamená skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, pričom
n znamená celé číslo 1 až 6,
ďalej skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-NH-X$, skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-C(=NH)-NH_2$, skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-CH_2-NH-X$, pričom

p znamená vždy číslo 1 alebo 2,
pričom ale tiež môže byť namiesto skupiny

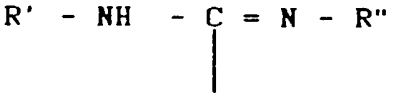


skupina



pričom

X^1 znamená skupinu -NHX, $-CH_2NHX$ alebo skupinu $-C(=NH)-NH_2$ a
X znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo zvyšok všeobecného vzorca II



(II),

pričom

R' a R" nezávisle na sebe znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

R^2 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená vodíkový atóm alebo fenylovú skupinu a

R^4 znamená skupinu $-COOR^5$ $-CO-N(CH_3)$ alebo $-CO-NH-R^5$,
pričom

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, ktorá

a) je substituovaná monoalkylaminokarbonylovou alebo dialkylaminokarbonylovou skupinou so vždy 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, aminoalkylaminokarbonylovou skupinou s 2 až 14 uhlíkovými atómami v alkyle, amino-alkylfenyl-alkyl-

aminokarbonylovou skupinou so vždy 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonylamino-alkylfenylalkylaminokarbonylovou skupinou s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a vždy 1 až 3 uhlíkovými atómami v druhých dvoch alkyloch, alebo alkylkarbonylamino-alkylaminokarbonylovou skupinou s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 2 až 14 uhlíkovými atómami v druhom alkyle, pričom alkylové zvyšky samotné môžu byť substituované hydroxyskupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 18 uhlíkovými atómami, atómom halogénu, nitroskupinou, trifluórmetylovou skupinou, arylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo

b) je substituovaná poprípade dodatočne jednou alebo niekoľkokrát rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrňujúcej hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle, cykloalkylovou skupinou s 3 až 8 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo zvyškom R^6,

pričom

R^6 znamená arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovým atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, monocyklický alebo bicyklický päťčlenný až dvanásťčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo úplne hydrogenovaný a ktorý ako heteroatóm môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne atómy zo skupiny

zahrňujúcej dusík, kyslík alebo síru, pričom arylový zvyšok a nezávisle na ňom heterocyklický zvyšok môže byť poprípade raz alebo niekoľkokrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu alebo trifluórmetylovú skupinu, alebo znamená zvyšok R^7,

R^7 skupinu $-NR^8R^9$, $-OR^8$, $-SR^8$, aminokyselinový bočný reťazec, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je poprípade N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovaná arylalkylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, u ktorého môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $NH-CH_2$, ako i ich estery a amidy, pričom voľné funkčné skupiny môžu byť poprípade substituované vodíkom alebo hydroxymetylovou skupinou alebo môžu byť chránené ochrannými skupinami, bežnými v chémii peptidov, alebo znamená zvyšok $-COR^7$, kde R^{7I} má význam uvedený pre R^7,

pričom

R^8 vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, pričom alkylové skupinu môžu byť prípadne substituované aminoskupinou, zvyškom prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo arylalkylované arylalkylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami

v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, u ktorého môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $NH-CH_2$, a

R^9 vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle,

ako i ich fyziologicky prijateľné soli.

Alkylové zvyšky môžu byť priame alebo rozvetvené. Ako výhodné alkylové zvyšky je možno uviesť metylovú skupinu, etylovú skupinu, n-propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, n-butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek.-butylovú skupinu a terc.-butylovú skupinu. To isté platí pre zvyšky ako sú alkoxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny alebo aralkylové skupiny.

Cykloalkylové skupiny s 3 až 8 uhlíkovými atómami sú hlavne cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina a cyklooktylová skupiny, ktoré ale môžu byť tiež substituované napríklad alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklady substituovaných cykloalkylových zvyškov je možno uviesť 4-metylcyklohexylovú skupinu a 2,3-dimetylcyklopentylovú skupinu.

Ako arylové skupiny so 6 až 14 uhlíkovými atómami je možno napríklad uviesť fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylovú skupinu alebo fluorénylovú skupinu, pričom výhodná je fenylová skupina a naftylová skupina. To isté platí pre zvyšky ako je aralkylová skupina alebo arylkarbonylová skupina. Ako aralkylové zvyšky je možno uviesť hlavne benzylovú skupinu, 1-naftylmetylovú skupinu a 2-naftymetylovú skupinu, ktoré môžu byť tiež substituované. Ako substituované aralkylové zvyšky je možno napríklad uviesť halobenzylovú skupinu alebo alkoxybenzylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle.

Keď je fenylová skupina dvakrát substituovaná, môžu byť substituenty navzájom v polohe 1,2-, 1,3 alebo 1,4-. Výhodné sú polohy 1,3- a 1,4.

Ako heterocykly v zmysle predchádzajúcich definícií je možno uviesť napríklad pyrrolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, izoxyzolylovú skupinu, tetrazolylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, indolylovú skupinu, izoindazolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu, cinnolinylovú skupinu alebo benzanelované, cyklopentaanelované, cyklohexaanelované alebo cykloheptaanelované deriváty týchto uvedených skupín.

Tieto heterocykly môžu byť na dusíkovom atóme substituované oxidmi, alkylovými skupinami s 1 až 7 uhlíkovými atómami, ako je napríklad metylová skupina alebo etylová skupina, fenylovou skupinou alebo fenylalkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle, ako je napríklad benzylová skupina a/alebo na jednom alebo niekoľkých uhlíkových atómoch substituované alkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómami halogénu, hydroxyskupinami, alkoxyskupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ako je napríklad metoxyskupina, fenylalkoxyskupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ako je napríklad benzyloxyskupina, alebo oxoskupinami, pričom môžu byť tiež čiastočne alebo úplne nasýtené.

Ako také zvyšky je možno napríklad uviesť 2-pyrrolylovú skupinu, 3-pyrrolylovú skupinu, fenyl-pyrrolylovú skupinu, ako je napríklad 4-fenyl-2-pyrrolylová skupina alebo 5-fenyl-2-pyrrolylová skupina, 2-furylovú skupinu, 2-tienylovú skupinu, 4-imidazolylovú skupinu, metyl-imidazolylovú skupinu, ako je napríklad 1-metyl-2-imidazolylovú skupinu, 1-metyl-4-imidazolylovú skupinu alebo 1-metyl-5-imidazolylovú skupinu, 1,3-tiazol-2-ylovú skupinu, 2-pyridylovú skupinu, 3-pyridylovú skupinu,4-pyridylovú skupinu, 2-pyridyl-N-oxid,

3-pyridyl-N-oxid, 4-pyridyl-N-oxid, 2-pyrazinylovú skupinu, 2-pyrimidinylovú skupinu, 4-pyrimidinylovú skupinu, 5-pyrimidinylovú skupinu, 2-indolylovú skupinu, 3-indolylovú skupinu, 5-indolylovú skupinu, substituovanú 2-indolylovou skupinou, ako je napríklad 1-metyl-2-indolylová skupina, 5-metyl-2-indolylová skupina, 5-metoxy-2-indolylová skupina, 5-benzyloxy-2-indolylová skupina, 5-chlór-2-indolylová skupina, 4,5-dimetyl-2-indolylová skupina, 1-benzyl-2-indolylová skupina alebo 1-benzyl-3-indolylová skupina, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolylovou skupinou, cyklohepta[b]-5-pyrrolylovou skupinou, 2-chinolylovou skupinou, 3-chinolylovou skupinou, 4-chinolylovou skupinou, 1-izochinolylovou skupinou, 3-izochinolylovou skupinou, 4-izochinolylovou skupinou, 1-oxo-1,2-dihydro-3-izochinolylovou skupinou, 2-chinoxylínylovou skupinou, 2-benzofuranylovou skupinou, 2-benzotienylovou skupinou, 2-benzoxyzolylovou skupinou, alebo benzotiazolylovou skupinou.

Ako čiastočne alebo úplne hydrogenované heterocyklické kruhy možno napríklad uviesť dihydropyridinylovú skupinu, pyrrolidínylovú skupinu, 2-N-metylpyrrolidinylovú skupinu, 3-N-metylpyrrolidinylovú skupinu, 4-N-metylpyrrolidinylovú skupinu, piperazinylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, tiomorfolinylovú skupinu, tetrahydrotienylovú skupinu alebo benzodioxolanylovú skupinu.

Atóm halogénu predstavuje atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, obzvlášť fluór alebo chlór.

Prírodné a neprírodné aminokyseliny, pokiaľ sú opticky aktívne, môžu sa vyskytovať v D-forme alebo L-forme. Výhodné sú α - aminokyseliny. Ako príklady je možno uviesť (viď Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 a 2, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu, δ-Abu, ABz, 2ABz, Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, βAla, delta-Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr,

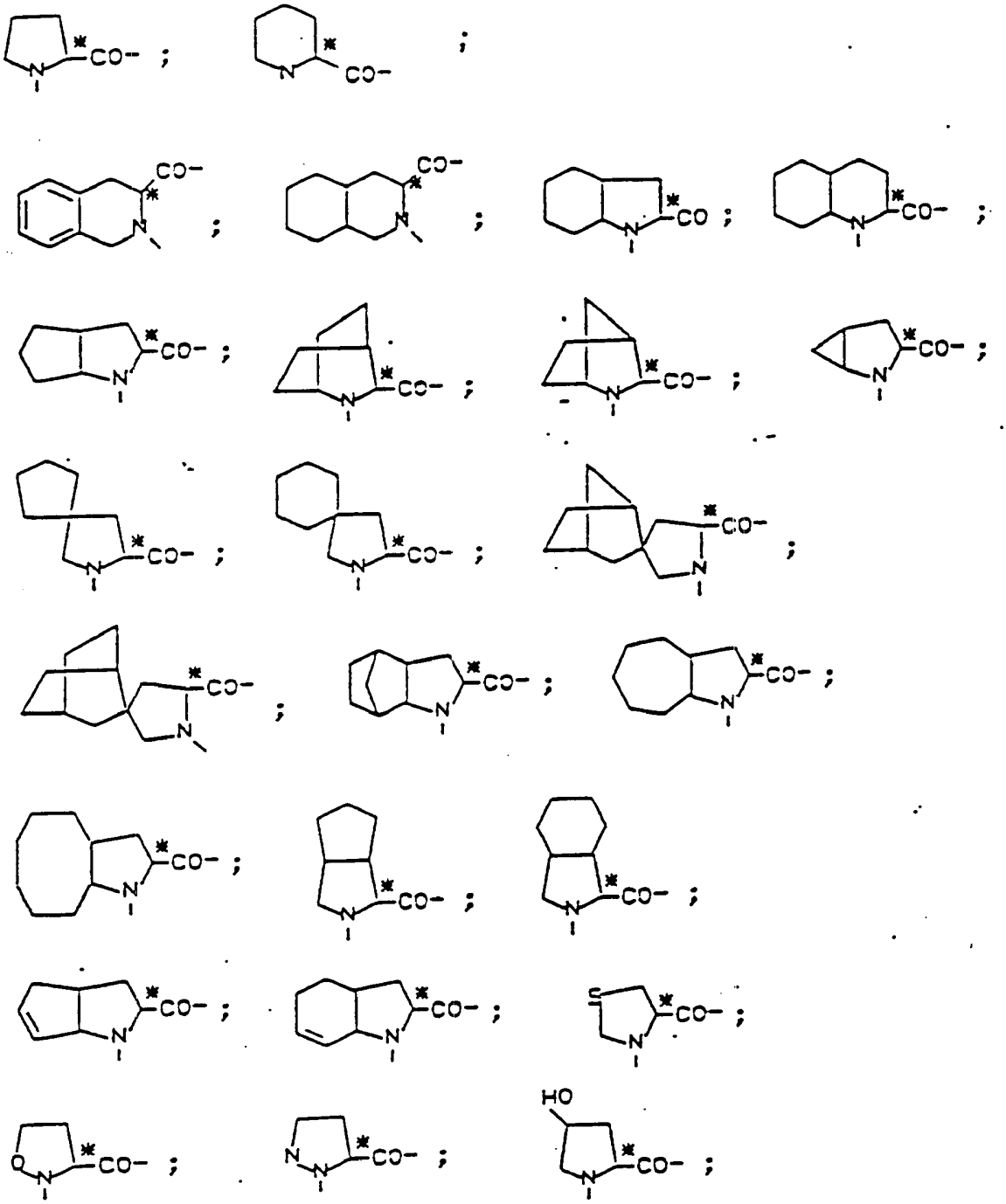
Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, delta-Lys, Met, Mim, Min, nArg, Mle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, delta-Pro, Pse, Pya, pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, -Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Tia, kyselinu 2,2-difenylaminooctovú, kyselinu 2-(p-tolyl)-2-fenylaminooctovú a kyselinu 2-(p-chlórfenyl)aminooctovú.

Pod pojmom bočné reťazce aminokyselín sa rozumejú bočné reťazce prírodných alebo neprírodných aminokyselín. Azaaminokyseliny sú prírodné alebo neprírodné aminokyseliny, u ktorých je centrálna stavebná jednotka -CHR-, prípadne $-CH_2-$ nahradená -NR-, prípadne -NH-.

Ako zvyšky iminokyselín prichádzajú do úvahy hlavne zvyšky heterocyklov z nasledujúcej skupiny:

kyselina pyrrolidín-2-karbonylová, kyselina piperidín-2-karboxylová, kyselina tetrahydroizochinolín-3-karboxylová, kyselina dekahydroizochinolín-3-karboxylová, kyselina oktahydroindol-2-karboxylová, kyselina dekahydrochinolín-2-karbonylová, kyselina oktahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboxylová, kyselina 2-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-karboxylová, kyselina 2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-karboxylová, kyselina 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karboxylová, kyselina 2-azaspiro[4,4]nonan-3-karboxylová, kyselina 2-azaspiro[4.5]dekan-3-karboxylová, kyselina spiro(bicyklo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidín-5-karboxylová, kyselina spiro(bicyklo[2.2.2]oktan)-2,3-pyrrolidín-5-karboxylová, kyselina 2-azatricyklo-[4.3.0.$1^{6,9}$]dekan-3-karboxylová, kyselina dekahydrocyklohepta[b]pyrrol-2-karboxylová, kyselina dekahydrocyklookta[c]pyrrol-2-karboxylová, kyselina oktahydrocyklopenta[c]pyrrol-2-karboxylová, kyselina

oktahydroizoindol-1-karboxylová, kyselina 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyklopenta[]b]pyrrol-2-karboxylová, kyselina 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-karboxylová, kyselina tetrahydrotriazol-4-karboxylová, kyselina izoxazolidín-3-karboxylová, kyselina pyrazolidín-3-karboxylová a kyselina hydroxyprolín-2-karboxylová, ktoré všetky môžu byť prípadne substituované (viď nasledujúce vzorce).



Vyššie uvedené zvyšky predmetných heterocyklov napríklad sú známe z
US-A 4 344 949, US-A 4 374 847, US-A 4 350 704,
EP-A 29 488, EP-A 31 741, EP-A 46 953, EP-A 49 605, EP-A 49 658, EP-A 50 800, EP-A 51 020, EP-A 52 870, EP-A 79 022, EP-A 84 164, EP-A 89 637, EP-A 90 341, EP-A 90 362, EP-A 105 102, EP-A 109 020, EP-A 111 873, EP-A 271 865 a EP-A 344 682.

Dipeptidy môžu byť obsiahnuté ako stavebné jednotky prírodných alebo neprírodných aminokyselín, iminokyselín, ako i azaminokyselín. Ďalej sa môžu prírodné alebo neprírodné aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny a dipeptidy vyskytovať tiež ako estery, prípadne amidy, ako je napríklad metylester, etylamid, semikarbazid alebo omega-aminoalkylamid so 4 až 8 uhlíkovými atómami.

Funkčné skupiny aminokyselín, iminokyselín a dipeptidov sa môžu vyskytovať v chránenej forme. Vhodné ochranné skupiny ako sú napríklad ochranné skupiny uretánovaných skupín, karboxylových skupín a bočných reťazcov, sú popísané napríklad v publikácii Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, str. 14 až 23 a Büllesbach, Kontakte (Merck), 1980, Nr. 1, str. 23 až 35. Obzvlášť je možné menovať:

Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, $Z(NO_2)$, $Z(Hal_n)$, Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acm, terc.-butyl, OBzl, OMbzl, Bzl, Mob, Pic a Trt.

Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín podľa predloženého vyálezu všeobecného vzorca I sú obzvlášť farmaceuticky použiteľné alebo netoxické soli.

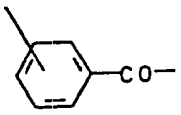
Takéto soli sa napríklad tvoria zo zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú kyslé skupiny ako je napríklad karboxyskupina, s alkalickými kovmi alebo kovmi alkalických zemín ako je napríklad sodík, draslík, horčík a vápnik, ako i s fyziologicky prijateľnými organickými amínmi ako je napríklad

trietylamín a tris-(2-hydroxyetyl)-amín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú bázické skupiny ako je napríklad guanidínová skupina alebo aminoskupina, tvoria s anorganickými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlórovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná a s organickými karboxylovými alebo sulfónovými kyselinami, ako je napríklad kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina vínna a kyselina p-toluénsulfónová, zodpovedajúce soli.

Výhodné sú zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I, v ktorom

Y znamená skupinu $-(CH^2)_m-CO-$, pričom
m znamená číslo 1 alebo 2,
alebo znamená skupinu



R^1 znamená skupinu $-CH_2-C_6H_4-NH-C(=NH)-NH_2$, skupinu $-CH_2-C_6H_4-C(=NH)-NH_2$, alebo skupinu $-CH_2-C_6H_4-CH_2-NH_2$,

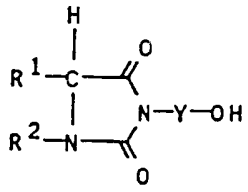
R^2 znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu,

R^3 znamená vodíkový atóm a

R^4 znamená skupinu $-CO-NH-R^5$, pričom zvyšok $-NH-R^5$ znamená omega-aminoalkylamid esteru ---aminokyseliny, pričom alkyl obsahuje 2 až 8 uhlíkových atómov.

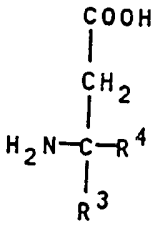
Skupina $-NHR^5$ znamená obzvlášť výhodne 4-aminobutylamid valínového, lyzínového, fenylalanínového alebo fenylglycínového zvyšku.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I sa môžu vyrobiť fragmentovou kondenzáciou zlúčeniny všeobecného vzorca III



(III),

so zlúčeninou všeobecného vzorca IV



(IV),

pričom substituenty R^1 až R^4 a Y majú vyššie uvedený význam.

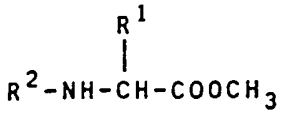
Pre kondenzáciu zlúčenín všeobecného vzorca III so zlúčeninami všeobecného vzorca IV sa výhodne používajú známe metódy chémie peptidov (viď napríklad Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 a 15/2, Stuttgart, 1974).

K tomu je ale spravidla potrebné, aby boli aminoskupiny, obsiahnuté v substituentoch R^1 a R^4 chránené reverzibilnými ochrannými skupinami. To isté platí pre karboxylové skupiny zlúčenín všeobecného vzorca IV, ktoré sa výhodne používajú vo forme benzylesteru alebo terc.-butylesteru. Ochrana aminoskupín je zbytočná, keď sa generované aminoskupiny vyskytujú ako nitroskupiny alebo kyanoskupiny a len po kopulácii sa tvoria hydrogenáciou.

Po kopulácii sa prítomné ochranné skupiny pomocou vhodných spôsobov odštiepia. Napríklad je možné nitroskupiny (ochrana guanidínu), benzyloxykarbonylové skupiny a benzylester odhydrogénovať. Ochranné skupiny typu terc.-butylu sa odštiepia v kyslom prostredí, zatiaľ čo 9-fluórénylmetyloxykarbonylová skupina sa odstráni pomocou sekundárnych amínov.

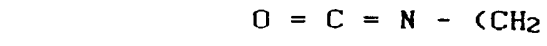
Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca III je možné získať nasledujúcim spôsobom.

Reakciou aminokyselín, N-alkylaminokyselín alebo výhodne ich metylesterov, etylesterov, benzylesterov alebo terc.-butylesterov, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca V



(V),

s esterom kyseliny izokyanátoalkánkarboxylovej, napríklad so zlúčeninou všeobecného vzorca VI



(VI),

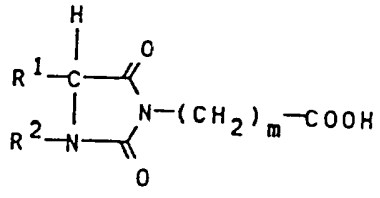
v ktorých majú R^1 a R^2 vyššie uvedený význam,

sa získajú deriváty močoviny, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca VII



(VII),

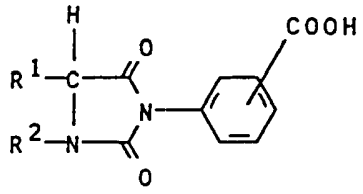
ktoré sa cyklizujú zahriatím s kyselinou za zmydelnenia esterových funkcií na zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa



(IIIa),

Behom syntézy močoviny sa môžu guanidínové skupiny blokovať ochrannými skupinami ako je napríklad NO_2 alebo Mtr. Rovnako tak sa musia vyskytovať aminoskupiny v bočnom reťazci v chránenej forme (napríklad ako Boc-deriváty alebo Z-deriváty) alebo ešte ako NO_2-funkcie alebo kyanofunkcie, ktoré sa neskôr redukujú na aminoskupiny, alebo v prípade kyanoskupiny sa táto môže premeniť na formamidínovú skupinu.

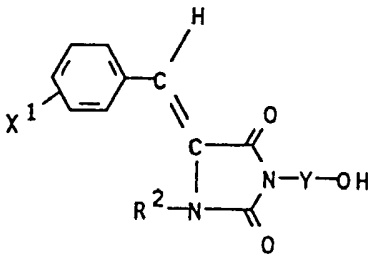
Zlúčeniny všeobecného vzorca IIIb



(IIIb),

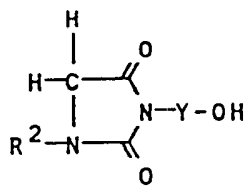
sa môžu získať analogicky, keď sa namiesto esterov kyseliny izokyanátoalkankarboxylovej použijú izokyanáty esterov kyseliny aminobenzoovej.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IIIc



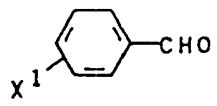
(IIIc),

sa môžu získať reakciou hydantoínov všeobecného vzorca VIII



(VIII),

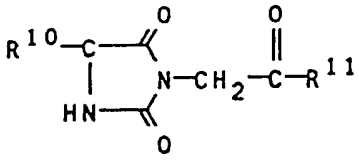
s aldehydmi všeobecného vzorca IX



(IX),

podľa Gränachera a Landolta, Helv. Chim. Acta 10 (1927) 808.

Ináč vznikajú hydantoíny všeobecného vzorca Xa



(Xa),

v ktorom

R^{10} znamená ľubovoľný bočný reťazec aminokyseliny a

R^{11} znamená amid, aminokyselinový zvyšok alebo peptidový zvyšok,

celkom všeobecne bázickým spracovaním alkyloxykarbonylpeptidov alebo aralkyloxykarbonylpeptidov všeobecného vzorca X

$$R^{12}\text{-O-CO-NH-CHR}^{10}\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CO-R}^{11} \qquad \text{(X)},$$

v ktorom majú R^{10} a R^{11} vyššie uvedený význam a

R^{12} znamená benzylovú skupinu alebo terc.butylovú skupinu (J. S. Fruton a M. Bergmann, J. Biol. Chem.. 145/1942/ 253-265; C. A. Dekker, S. P. Taylor jr. a J. S. Fruton, J. Biol. Chem. 180/1949/ 155-173; M. E. Cox, H. G. Carg, J. Hollowood, J. M. Hugo P. M. Scopes a G. T. Young, J. Chem. Soc. /1965/68066813; W. Voelter a A. Altenburg, Liebigs Ann. Chem. /1983/ 1641-1655; B. Schwenzer, E. Weber a G. Losse, J. Prakt. Chem. 327 /1985" 479-486). Pri tom však racemizuje N-terminálna aminokyselina

a hydantoín hydrolyzuje na derivát močoviny vzorca

$$HOCO-CHR^{10}-NH-CO-NH-CH_2-CO-R^{11}$$

(W. Voelter a A. Altenburg, Liebigs Ann. Chem. /1983/ 1641-1655).

Šetrná metóda je oproti tomu cyklizácia na hydantoíny, kedy sa vychádza zo zlúčenín všeobecného vzorca X, spracovaním s tetrabutylamóniumfluoridom v tetrahydrofurane za varu pod spätným chladičom (J. Pless, J. Org. Chem. 39/1974/ 2644-2646.

Ďalšia možnosť šetrnej cyklizácie spočíva v trimetylsilylácii peptidovej väzby medzi N-terminálnou aminokyselinou a nasledujúcim glycínom pomocou bis-trimetylsilyltrifluóracetamidu v acetónitrile (po dobu 4 hodín pod spätným chladičom)(viď napríklad J. S. Davies, R. K. Merritt a R. C. Treadgold, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I /1982/2939-2947).

Guanylizácia amínovej funkcie sa môže vykonávať pomocou nasledujúcich reagencií:

1. O-metylizotiomočovina (S. Weiss a H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 /1974/ 617-618),

2. S-metylizotiomočovina (R. F. Borne, M. L. Forrester a I. W. Waters, J. Med. Chem. 20/1977/ 771-776),

3. Nitro-S-metylizotiomočovina (L. S. Hafner a R. E. Evans, J. Org. Chem. 24/1959/1157,

4. Kyselina formamidínosulfónová (K. Kim, Y. T. Lin a H.S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 /1988/ 3183-3186),

5. 3,5-dimetyl-1-pyrazolyl-formamidínium-nitrát (F. L. Scott, D. G. O´Donovan a J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 /1953/ 4053-4054).

Formamidíny sa môžu vyrobiť zo zodpovedajúcich kyanozlúčenín naviazaním alkoholov (napríklad metylalkoholu alebo etylalkoholu) v kyslom bezvodom médiu (napríklad v dioxanu, metylalkohole alebo etylalkohole) a nasledujúcim spracovaním s amoniakom v alkoholoch (ako je napríklad izopropylalkohol, metylalkohol alebo etylalkohol) (viď G. Wagner, P. Richter a Ch. Gerbe, Pharmazie 29 /1974/ 12-55). Ďalšou metódou pre výrobu formamidínov je naviazanie sírovodíka na kyanoskupinu, načo nasleduje metylácia vzniklého tioamidu a potom reakcia s amoniakom (patent DDR č. 235 866).

Východiskové peptidy všeobecného vzorca IV sa spravidla konštruujú postupne na C-terminálnom konci. Peptidové väzby sa môžu robiť pomocou metód väzby, známych z chémie peptidov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky použiteľné soli sa teda môžu aplikovať ako liek buď samotné, vo vzájomných zmesiach alebo vo forme farmaceutických prípravkov, dovoľujúcich enterálne alebo parenterálne podávanie a ktoré ako aktívna súčasť obsahujú účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli, okrem jedného alebo niekoľkých zvyčajných farmaceuticky použiteľných nosičov alebo prídavných látok. Prípravky obsahujú zvyčajne asi 0,5 až 90 % hmotnostných terapeutický účinnej zlúčeniny.

Lieky sa môžu aplikovať orálne, napríklad vo forme tabliet, potiahnutých tabliet, dražé, tvrdých a mäkkých želatínových kapsulí, granulátov, roztokov, sirupov, emulzií, suspenzií alebo aerosolových zmesí. Aplikácia môže ale tiež prebiehať rektálne, napríklad vo forme čípkov alebo parenterálne, napríklad vo forme injekčných roztokov alebo mikrokapsulí, alebo perkutánne, napríklad vo forme mastí alebo tinktúr, alebo tiež nasálne, napríklad vo forme nasálnych sprejov.

Farmaceutické preparáty sa môžu vyrobiť známymi spôsobmi s použitím farmaceuticky inertných anorganických alebo organických nosičov. Pre výrobu piluliek, tabliet, dražé

a tvrdých želatinových kapsulí sa môžu napríklad použiť laktóza, kukuričný škrob alebo jeho deriváty, mastenec, kyselina stearová a jej soli a podobne. Ako nosiče pre mäkké želatinové kapsule a čípky je možné uviesť napríklad tuky, vosky, polotuhé a kvapalné olyoly, prírodné alebo stužené oleje a podobne. Ako nosiče pre výrobu roztokov a sirupov sú vhodné napríklad voda, polyoly, roztoky sacharózy, invertného cukru, glukózy a podobne. Ako nosiče pre výrobu injekčných roztokov sú vhodné napríklad voda, alkoholy, glycerol, polyoly, rastlinné oleje a podobne. Ako nosiče pre mikrokapsule alebo implantáty sú vhodné napríklad zmesné polyméry z kyseliny glykolovej a kyseliny mliečnej.

Farmaceutické preparáty môžu obsahovať okrem účinných látok a nosičov tiež ešte prísady ako sú napríklad plnidlá, penidlá, spojivá, mazadlá, zmáčadlá, stabilizačné látky, emulgátory, konzervačné látky, sladidlá, farbivá, chuťové látky alebo aromatizačné činidlá, pufrovacie substancie, rozpúšťadlá alebo látky sprostredkujúce rozpúšťanie, urýchľovače rozpúšťania, odpeňovadlá, látky tvoriace soli, látky tvoriace gely, zahusťovadlá, činidlá regulujúce tečenie, sorpčné prostriedky, činidlá pre dosiahnutie depotného efektu alebo činidlá, hlavne soli, pre zmenenie osmotického tlaku, poťahové prostriedky, antioxidanty a podobne.

Farmaceutické preparáty môžu obsahovať tiež dve alebo viac zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľných solí a ešte jednu alebo niekoľko iných terapeuticky účinných látok.

Takéto iné terapeuticky účinné substancie sú napríklad prostriedky podporujúce prekrvenie ako je napríklad dihydroergokristín, nicergolín, bufenín, kyselina nikotínová a jej estery, pyridylkarbinol, bencyklán, cinnarizín, naftidrofuryl, raubazín a vinkamín; pozitívne inotropné zlúčeniny ako je napríklad digoxín, acetyldigoxín, metildigoxín a lantano-glykozidy; koronárne dilatátory ako je napríklad karbochrómen; dipyridamol, nifedipín a perhexilín; antianginózne

zlúčeniny ako je napríklad izosorbiddinitrát, izosorbidmononitrát, glycerolnitrát, molsidomín a verapamil; --blokátory ako je napríklad propranolol, oxprenolol, atenolol, metaprolol a penbutolol. Okrem toho sa dajú uvedené zlúčeniny kombinovať s inými novotropne účinnými substanciami ako je napríklad piracetam alebo so ZNS-aktívnymi substanciami ako je napríklad pirlindol, sulpirid a podobne.

Dávka sa môže pohybovať v širokom rozmedzí a je treba ju prispôsobiť vždy v každom jednotlivom prípade individuálnym okolnostiam. Všeobecne býva pri orálnej aplikácii denná dávka asi 0,1 až 1 mg/kg, výhodne 0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, dostatočná k dosiahnutiu požadovaných výsledkov, pri intravenóznej aplikácii je denná dávka všeobecne asi 0,01 až 0,3 mg/kg, výhodne 0,05 až 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti. Denná dávka sa normálne, hlavne pri aplikácii väčších množstiev, rozdeľuje na väčší počet, napríklad 2, 3 alebo 4 dielčie dávky.

Prípadne môže byť, vždy podľa individuálnych reakcií, potrebné uvedené denné dávky zmeniť ako smerom nahor, tak tiež nadol. Farmaceutické preparáty obsahujú normálne 0,2 až 50 mg, výhodne 0,5 až 10 mg účinnej látky všeobecného vzorca I alebo niektoré z jej farmaceuticky akceptovateľnej soli pre jednu dávku.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I majú schopnosť potlačovať adhéziu bunka - bunka, ktorá spočíva v interakcii proteínov, obsahujúcich sekvenciu Arg-Gly-Asp ako fibronektínu, fibrinogénu alebo Willebrandovho faktoru s takzvanými integrínmi. Integríny sú transmembránové glykoproteíny, receptory pre glykoproteíny bunečnej matrice, obsahujúce Arg-Gly-Asp (E. Ruoslahti a M. D. Piersbacher, Science 238 /1987/ 491-497; D. Blood 71 /1988/ 831-843). Okrem toho potláčajú väzbu ďalších adezívnych proteínov ako je vitronektín, kolagén a laminín na zodpovedajúce receptory na povrchu rôznych typov buniek.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I potláčajú agregáciu trombocytov a ďalej metastázovanie karcinómových buniek, ako i väzbu osteoklastov na povrch kostí.

Deriváty hydantoínu všeobecného vzorca I nachádzajú akútne použitie pri nebezpečí trombózy a chronické pri prevencii arteriosklerózy a trombózy, napríklad pri profylaxii a terapii ochorenia arteriálneho krvného obehu ako je akútny infarkt myokardu, sekundárna prevencia infarktu myokardu, profylaxia reoklúzie po lýze a dilatácii (PTCA), instabilná angína pectoris, tranzitorické ischemické ataky, mŕtvica, koronárna bypass-operácia a profylaxia reoklúzie bypassu, pľúcna embólia, periférne arterálne obštrukčné ochorenia, disekujúca aneuryzma; pri terapii venóznych a mikrocirkulačných obehových ochorení ako je hlboká žilná trombóza, diseminované intravaskulárne zrazeniny, pooperačná a popôrodná trauma, chirurgické alebo infekčné šoky, septicémia, pre terapiu pri ochoreniach s hyperreagibilnými trombocytmi, trombotická a trombocytopenická purpura, preeklampsia, premenštruačný syndróm, dialýza alebo extrakorporálna cirkulácia. Ďalšie možné použitie je behom operácií rakoviny a tiež profylaktické pri rakovine. Ďalej sa môže potlačovať osteoporóza inhibície väzby osteoklastov na povrch kostí.

Zlúčeniny boli skúšané predovšetkým na svoj inhibičný účinok pri agregácii krvných doštičiek a na ulpievanie fibrinogénu na krvných doštičkách. Meranie sa vykonáva na filtrovaných ľudských trombocytoch zbavených plazmy. Aktivácia trombocytov sa vykonáva pomocou ADP alebo trombínu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Produkty boli identifikované pomocou hmotových spektier a/alebo NMR-spektier.

Príklad 1

[5-(S)-(3-guanidínpropyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]acetyl-L-aspartyl-L-fenylalanín-(4-aminobutyl)-amid-acetát

1a: Z-Phe-NH-$(CH_2)_4$-NH-Boc

V 100 ml dimetylformamidu sa rozpustí 5,98 g (20 mmol) N-benzyloxykarbonyl-L-fenylalanínu a 4,49 g (20 mmol) hydrochloridu 4-(terc.-butyloxykarbonylamino)-butylamínu a roztok sa na ľadovom kúpeli ochladí na teplotu 0 °C. Po prídavku 2,7 g (mmol) hydroxybenzotriazolu, 4,4 g (20 mmol) DCCI a 2,54 ml (20 mmol) N-etylmorfolínu sa reakčná zmes nechá miešať cez noc. Vyzrážaná močovina sa potom odsaje a roztok sa za vysokého vákua odparí. Zvyšok sa vyberie do 200 ml etylesteru kyseliny octovej a organická fáza sa extrahuje vodou, roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom hydrogénsíranu draselného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Po filtrácii a zahustení sa získa 8,2 g (87 %) amorfného produktu.

1b: H-Phe-NH-$(CH_2)_4$-NH-Boc-hydrochlorid

8,2 g (17,5 mmol) Z-Phe-NH-$(CH_2)_4$-NH-Boc sa rozpustí v 300 ml metylalkoholu a zmieša sa s 1,5 Pd/C. Potom sa pridáva vodík a hodnota pH sa udržiava pridaním metanolickej kyseliny chlórovodíkovej na 4. Po skončení reakcie sa zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Po rozotrení s dietyléterom sa získa 6,5 g (100 %) amorfného produktu.

1c: H-L-aspartyl(OtBu)-L-fenylalanín-NH-$(CH_2)_4$-NH-Boc-hydrochlorid

5,6 g (17,5 mmol) Z-Asp(OtBu)-OH a 6,5 g (17,5 mmol) H-Phe-NH-$(CH_2)_4$-NH-Boc-hydrochloridu sa rozpustí v 100 ml dimetylformamidu. Po pridaní 2,3 g (17 mmol) hydroxybenzotriazolu,

4,4 g (21,3 mmol) DCCI a 2,2 ml (17,3 mmol) N-etylmorfolínu sa nechá reakčná zmes miešať cez noc. Po skončení reakcie sa reakčná zmes vo vákuu zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do etylesteru kyseliny octovej a organická fáza sa extrahuje vodou a roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Po filtrácii a zahustení sa získa 9,7 g surového produktu, ktorý sa čistí chromatograficky.

Spojené frakcie sa potom hydrogenujú postupom, popísaným v odstavci 1b. Zvyšok po hydrogenácii sa rozpustí v 50 ml etylesteru kyseliny octovej a precipituje sa petroléterom. Získa sa takto 4,9 g produktu.
FAB-MS 507,3 $(M+H)^+$.

1d: [5-(S)-(3-guanidínopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]--acetyl-L-aspartyl(OtBu)-L-fenylalanín-(4-Boc-aminobutyl)-amid

V 5 ml dimetylformamidu sa rozpustí 977 mg (1,8 mmol) H-L-aspartyl(OtBu)-L-fenylalanín-NH-$(CH_2)_4$-Boc-hydrochloridu a 500 mg kyseliny 5-(S)-(3-guanidínopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl)-octovej. K tomuto roztoku sa pridá 243 mg (1,8 mmol) hydroxybenzotriazolu a 412 mg (2 mmol) DCCI a reakčná zmes sa mieša cez noc. Po skončení reakcie sa roztok zahustí a zvyšok sa bez ďalšieho spracovávania chromatografuje na silikageli (pohyblivá fáza : dichlórmetán/metylalkohol/kyselina octová/voda = 85 : 10 : 2,5 : 2,5). Izoluje sa takto 1,03 g (76 %) produktu.
FAB-MS 746,6 $(M+H)^+$.

1e: [5-(S)-(3-guanidínopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylalanín-(4-aminobutyl)-amid-acetát

1 g (1,38 mmol) [5-(S)-(3-guanidínopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OtBu)-L-fenylalanín(4-Boc-amino-

butyl)-amidu sa mieša v 15 ml 90 % vodnej kyseliny trifluóroctovej po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa reakčný roztok zahustí, získaný zvyšok sa vyberie do vody a spracuje sa iónomeničom IRA-93 až sa dosiahne hodnota pH 4. Roztok sa mrazovo vysuší a získaný zvyšok (880 mg) sa chromatografuje pomocou 1 m kyseliny octovej na Sepadexe LH20. Po zahustení a mrazovom vysušení sa získa 735 mg (90 %) produktu.
FAB-MS 590,1 $(M+H)^+$.

Príklad 2

[5-(S)-(3-guanidínopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl--L-aspartyl-L-fenylalanín-(6-aminohexyl)-amid-acetát

Uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je popísané v príklade 1.
FAB-MS 618,1 $(M+H)^+$.

Príklad 3

[5-(S)-(3-guanidínopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl--L-aspartyl-L-fenylalanín-(8-aminooktyl)-amid-acetát

Uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je popísané v príklade 1.
FAB-MS 646 $(M+H)^+$.

Príklad 4

[5-(R,S)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl--L-aspartyl-L-fenylalanín-(4-aminobutyl)-amid-acetát

Uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je popísané v príklade 1.
FAB-MS 623 $(M+H)^+$.

Príklad 5

[5-(R,S)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl--L-aspartyl-L-fenylalanín-(6-aminobutyl)-amid-acetát

Uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je popísané v príklade 1.
FAB-MS 651 $(M+H)^+$.

Príklad 6

[5-(R,S)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl--L-aspartyl-L-fenylalanín-(8-aminooktyl)-amid-acetát

Uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je popísané v príklade 1.
FAB-MS 679 $(M+H)^+$.

Príklad 7

[5-(R,S)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl--L-aspartyl-L-lyzín-(4-aminobutyl)-amid

7a: H-aspartyl(OtBu)-L-lyzín(Boc)-NH-$(CH_2)_4$-NH-Boc-hydrochlorid

K roztoku 5,3 g H-Lys(Boc)-NH-$(CH_2)_4$-NH-Boc-tozylátu, 2,91 g Z-Asp(OtBu)-OH a 1,21 g hydroxybenzotriazolu v 20 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 1,17 ml N-etylmorfolínu a 1,98 g DCCI. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C po dobu 4 hodín pri teplote miestnosti a potom sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa vo vákuu zahustí. Získaný zvyšok sa rozdelí medzi etylester kyseliny octovej a vodu. Organická fáza sa extrahuje roztokom hydrogénuhličitanu sodného, roztokom hydrogénsíranu draselného a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom a odsaje sa. Získaný produkt (5,2 g) sa

rozpustí v 150 ml metylalkoholu a za udržiavania hodnoty pH pomocou autobyrety s metanolickou kyselinou chlórovodíkovou sa pri pH 4 katalyticky hydrogenuje za použitia Pd/C. Po skončení reakcie sa katalyzátor odsaje a filtrát sa zahustí.
Výťažok: 4,12 g amorfnej látky;

a) D^{24} = + 3,9 ° (c = 1, metylalkohol).

7b: [5-(R,S)-(4-formamidínobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OtBu)-L-lyzín-(Boc)-(4-Boc-aminobutyl)-amid

K suspenzii 1,54 g kyseliny [5-(R,S)-(4-formamidínobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-octovej, 3,1 g H-aspartyl(OtBu)-L-lyzín(Boc)-NH-$(CH_2)_4$-NH-Boc-hydrochloridu a 675 mg hydroxybenzotriazolu v 20 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 1,1 g DCII. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a po dobu 4 hodín pri teplote miestnosti a potom sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa vo vákuu zahustí. Pre vyčistenie sa substancia chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metylénchlorid/metylalkohol/voda/kyselina octová = 8,5 : 1,5 : 0,2 : 0,2.
Výťažok: 3,26 g amorfnej látky;

a) D^{24} = -28,7 ° (c = 1, metylalkohol).

7c: [5-(R,S)-(4-formamidínobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-lyzín-(4-aminobutyl)-amid-diacetát amid

3,15 g [5-(R,S)-(4-formamidínobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl-L-aspartyl-(OtBu)-L-lyzín-(Boc)-(4-Boc-aminobutyl)-amidu sa rozpustí v 30 ml 90 % vodnej kyseliny trifluóroctovej. Po jednej hodine pri teplote miestnosti sa reakčná zmes vo vákuu zahustí a získaný zvyšok sa rozdelí medzi vodu a dietyléter. Vodná fáza (30 ml) sa chromatografuje cez 50

ml Amberlitu IR 93 (acetátová forma) za použitia vody ako pohyblivej fázy. Eluát sa mrazovo vysuší a získa sa 2,42 g substancie. Pre čistenie sa táto substancia chromatografuje na Sepadexe LH20 (200 x 4 cm) za použitia zmesi kyseliny octovej, n-butanolu a vody. Frakcia s čistou látkou sa zahustí, rozpustí sa vo vode a mrazovo sa vysuší.
Výťažok: 2,27 g;

a) D^{24} = + 35,2 ° (c = 1, voda).

Príklad 8

[5-R,(S)-(4-guanidínopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl--L-aspartyl-L-valín-(4-aminobutyl)-amid

Uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je popísané v príklade 1.
FAB-MS 541 $(M+H)^+$.

Príklad 9

[5-(R,S)-(4-formamidínobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidín-3-yl]-acetyl--L-aspartyl-L-fenylglycín-(4-aminobutyl)-amid

Uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je popísané v príklade 1.
FAB-MS 608 $(M+H)^+$.

Príklad A

Emulzia s 3 mg účinnej látky pre 5 ml sa môže vyrobiť podľa nasledujúceho receptu:

Účinná látka	0,06 g
neutrálny olej	q.s.
nátriumkarboxymetylcelulóza	0,6 g

polyoxyetylénstearát	q.s.
čistý glycerol	0,6 až 2 g
aromatické látky	q.s.
voda (demineralizovaná alebo destilovaná)	do 100 ml.

Príklad B

Tabletky sa môžu vyrobiť podľa nasledujúceho receptu:

Účinná látka	2 mg
laktóza	60 mg
kukuričný škrob	30 mg
rozpustný škrob	4 mg
stearát horečnatý	4 mg
	100 mg

Príklad C

Pre výrobu mäkkých želatinových kapsulí s 5 g účinnej látky na jednu kapsulu je vhodné nasledujúce zloženie:

Účinná látka	5 mg
zmes triglyceridov z kokosového oleja	150 mg
	155 mg

Príklad D

Pre výrobu dražé je vhodné nasledujúce zloženie:

Účinná látka	3 mg
kukuričný škrob	100 mg
laktóza	55 mg
hydrogénfosforečnan vápenatý	30 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearát horečnatý	5 mg
koloidná kyselina kremičitá	4 mg
	200 mg

Príklad E

Dražé, obsahujúce účinnú látku podľa vynálezu a inú terapeuticky účinnú látku:

účinná látka	6 mg
propanolol	40 mg
mliečny cukor	90 mg
kukuričný škrob	90 mg
hydrogénfosforečnan vápenatý	34 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearát horečnatý	3 mg
koloidná kyselina kremičitá	4 mg
	270 mg

Príklad F

Dražé, obsahujúce účinnú látku podľa vynálezu a inú terapeuticky účinnú látku:

účinná látka	5 mg
pirlindol	5 mg
mliečny cukor	60 mg
kukuričný škrob	90 mg

hydrogénfosforečnan vápenatý	30 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearát horečnatý	3 mg
koloidná kyselina kremičitá	4 mg
	200 mg

Príklad G

Kapsule obsahujúce účinnú látku podľa vynálezu a inú terapeuticky účinnú látku:

účinná látka	5 mg
nicergolín	5 mg
kukuričný škrob	185 mg
	195 mg

Príklad H

Injekčný roztok s 1 mg účinnej látky pre ml je možné vyrobiť podľa nasledujúceho receptu:

účinná látka	1,0 mg
polyetylénglykol 400	0,3 mg
chlorid sodný	2,7 mg
voda pre injekciu	do 1 ml

Farmakologické dáta

Skúša sa inhibícia väzby fibrinogénu na jeho receptor (glykoproteín IIb/IIIa) na intaktných, gelovo filtrovaných ľudských trombocytoch vplyvom zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Udávaná je hodnota Ki inhibície väzby ^{125}I-fibrinogénu

po stimulácii ADP (10 uM).

Literatúra: J. S. Bennett a G. Vilaire, J. Clin. Invest. 64, (1979), 1393-1401,
E. Kornecki a kol., J. Biol. Chem. 256 (1981), 5659-5701,
G. A. Marguerie a kol., J. Biol. Chem. 254 (1979), 5357-5363,
G. A. Merguerie a kol., J. Biol. Chem. 255 (1980), 154-161.

Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Príklad	K_i (uM), ADP-stimulované
1	2,50
2	2,44
3	3,21
4	0,32
7	0,17

Ako funkčný test sa meria inhibícia agregácie filtrovaných ľudských trombocytov po stimulácii pomocou ADP alebo trombínom, pôsobením zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Udávaná je hodnota IC_{50} inhibície.

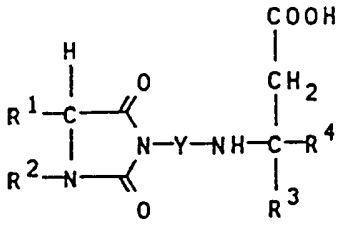
Literatúra: G. A. Marguerie a kol., J. Biol. Chem. 254 (1979), 5375-5363.

Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Príklad	IC_{50} (uM)	
	ADP - stimulované	trombín - stimulované
1	1,5	2,0
2	3,0	3,5
3	5,0	3,0
4	0,45	1,0
7	0,25	0,6

PATENTOVÉ NÁROKY

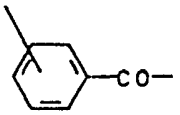
1. Deriváty 2,4-dioxo-imidazolidínu všeobecného vzorca I



(I),

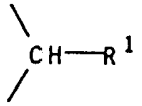
v ktorom

Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, pričom
m znamená celé číslo 1 až 4,
alebo skupinu

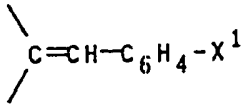


R^1 znamená skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, pričom
n znamená celé číslo 1 až 6,
ďalej skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-NH-X$, skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-C(=NH)-NH_2$, skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-CH_2-NH-X$, pričom

p znamená vždy číslo 1 alebo 2,
pričom ale tiež môže byť namiesto skupiny



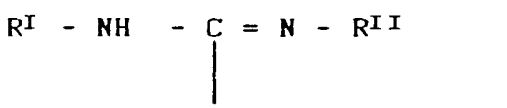
skupina



pričom

X^1 znamená skupinu -NHX, $-CH_2NHX$ alebo skupinu $-C(=NH)-NH_2$ a

X znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo zvyšok všeobecného vzorca II



(II),

pričom

R^I a R^{II} nezávisle na sebe znamenajú vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

R^2 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená vodíkový atóm alebo fenylovú skupinu a

R^4 znamená skupinu $-COOR^5$ $-CO-N(CH_3)$ alebo $-CO-NH-R^5$, pričom

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, ktorá

a) vždy 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, aminoalkylaminokarbonylovou skupinou s 2 až 14 uhlíkovými atómami v alkyle, amino-alkylfenyl-alkylaminokarbonylovou skupinou so vždy 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonylamino-alkylfenyl-alkylaminokarbonylovou skupinou s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a vždy 1 až 3 uhlíkovými atómami v druhých dvoch alkyloch, alebo alkylkarbonylamino-alkylaminokarbonylovou skupinou s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 2 až 14 uhlíkovými atómami v druhom alkyle, pričom alkylové zvyšky samotné môžu byť substituované hydroxyskupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 18 uhlíkovými atómami, atómom halogénu, nitroskupinou, trifluórmetylovou skupinou, arylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovou skupinou so 6 až 14

uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo

b) poprípade dodatočne jednou alebo niekoľkokrát rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrňujúcej hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, arylalkoxykarbonylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkoxyle, cykloalkylovou skupinou s 3 až 8 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo zvyškom R^6,

pričom

R^6 arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, monocyklický alebo bicyklický päťčlenný až dvanásťčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogénovaný alebo úplne hydrogénovaný a ktorý ako heteroatóm môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne atómy zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík alebo síru, pričom arylový zvyšok a nezávisle na ňom heterocyklický zvyšok môže byť poprípade raz alebo niekoľkokrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu alebo trifluórmetylovou skupinou, alebo znamená zvyšok R^7,

R^7 znamená skupinu $-NR^8R^9$, $-OR^8$, $-SR^8$, aminokyselinový bočný reťazec, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je poprípade N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovaná arylalkylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, u ktorého môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $NH-CH_2$, ako i ich

estery a amidy, pričom voľné funkčné skupiny môžu byť poprípade substituované vodíkom alebo hydroxymetylovou skupinou alebo môžu byť chránené ochrannými skupinami, bežnými v chémii peptidov, alebo znamená zvyšok $-COR^7$, kde R^{7I} má význam uvedený pre R^7,

pričom

R^8 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, pričom alkylové skupinu môžu byť prípadne substituované aminoskupinou, zvyškom prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo arylalkylované arylalkylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, u ktorého môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $NH-CH_2$, a

R^9 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle,

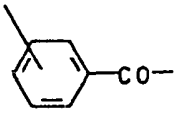
ako i ich fyziologicky prijateľné soli.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom

Y znamená skupinu $-(CH^2)_m-CO-$, pričom

m znamená číslo 1 alebo 2,

alebo znamená skupinu



R^1 znamená skupinu $-CH_2-C_6H_4-NH-C(=NH)-NH_2$, skupinu $-CH_2-C_6H_4-C(=NH)-NH_2$, alebo skupinu $-CH_2-C_6H_4-CH_2-NH_2$,

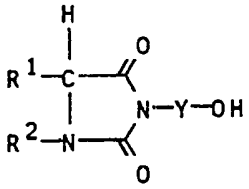
R^2 znamená vodíkový atóm alebo metylovú skupinu,

R^3 znamená vodíkový atóm a

R^4 znamená skupinu $-CO-NH-R^5$, pričom zvyšok $-NH-R^5$ znamená omega-aminoalkylamid esteru -aminokyseliny, pričom alkyl obsahuje 2 až 8 uhlíkových atómov.

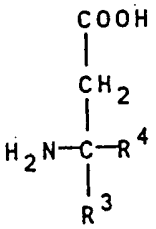
3. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom skupina $-NH-R^5$ znamená 4-aminobutylamid valínového, lyzínového, fenylalanínového alebo fenylglycínového zvyšku.

4. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že sa vykoná fragmentová kondenzácia zlúčeniny všeobecného vzorca III



(III)

so zlúčeninou všeobecného vzorca IV



(IV),

pričom substituenty R^1 až R^4 a Y majú vyššie uvedený význam.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 3 ako inhibítor agregácie trombocytov, metastázovania karcinómových buniek, ako i väzby osteoklastov na povrchu kostí.

6. Farmaceutický preparát, **vyznačujúci sa tým**, že ako účinnú látku obsahuje jednu alebo niekoľko zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 3 alebo ich fyziologicky prijateľné soli spoločne s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prísadami a prípadne ešte jednu alebo niekoľko iných farmakologicky účinných látok.

7. Spôsob výroby farmaceutického preparátu, obsahujúceho jednu alebo niekoľko zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 3 alebo ich fyziologicky prijateľné soli, **vyznačujúci sa tým**, že sa tieto zlúčeniny spoločne s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prísadami a prípadne ešte s jednou alebo niekoľkými inými farmakologicky účinnými látkami prevedú na vhodnú aplikačnú formu.