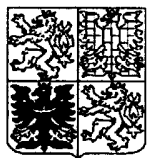


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 077

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1993 - 1747**

(22) Přihlášeno: **25.08.1993**

(30) Právo přednosti:
28.08.1992 DE 1992/4228717

(40) Zveřejněno: **16.03.1994**
(Věstník č. 3/1994)

(47) Uděleno: **03.09.2001**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 233/78 A 61 P 19/10
C 07 D 233/86
C 07 K 5/06
C 07 K 5/072
A 61 K 31/4166
A 61 K 38/05
A 61 P 7/02
A 61 P 35/04

(73) Majitel patentu:

CASELLA AKTIENGESELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce vynálezu:

Zoller Gerhard dr., Schöneck, DE;
Jablonka Bernd dr., Bad Soden, DE;
Just Melitta dr., Langen, DE;
Klingler Otmar dr., Rodgau, DE;
Breipohl Gerhard dr., Frankfurt am Main, DE;
Knolle Jochen dr., Kriftel, DE;
König Wolfgang dr., Hofheim, DE;

(74) Zástupce:

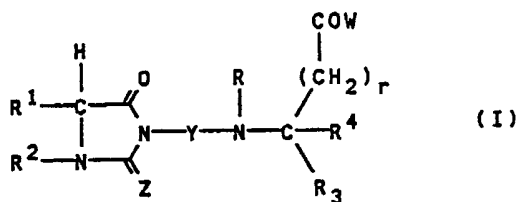
Všetečka Miloš JUDr. advokát, Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název vynálezu:

**Deriváty imidazolidinu, způsob jejich výroby,
farmaceutický prostředek tyto látky obsahující
a jejich použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových derivátů imidazolidinu obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty specifický význam, způsobu jejich výroby a jejich použití jako inhibitorů agregace trombocytů, metastázování karcinomových buněk, jakož i vazby osteoclastů na povrch kostí.



CZ 289077 B6

Deriváty imidazolidinu, způsob jejich výroby, farmaceutický prostředek tyto látky obsahující a jejich použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů imidazolidinu, způsobu jejich výroby a jejich použití jako inhibitorů agregace krevních destiček.

10

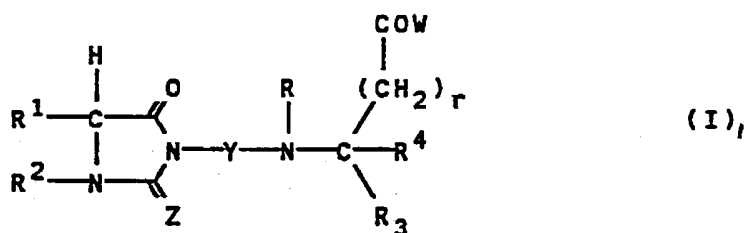
Dosavadní stav techniky

V EP-A 449 079 jsou popsány deriváty hydantoinu s účinkem potlačování agregace trombocytů. Další výzkumné práce ukázaly, že také sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou silnými inhibitory agregace krevních destiček.

15

Podstata vynálezu

20 Předmětem předloženého vynálezu jsou deriváty imidazolidinu obecného vzorce I



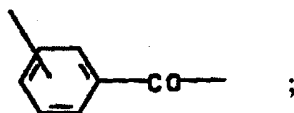
25 ve kterém

Y značí skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, přičemž

m značí celé číslo 1 až 4,

30

nebo skupinu



35

r značí číslo 0 až 3;

Z značí kyslíkový atom nebo atom síry;

40

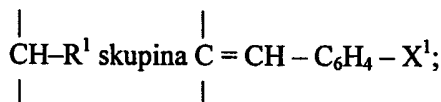
W značí alkoxy skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly;

R značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy;

R^1 značí skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, přičemž

n značí celé číslo 1 až 6,
 5 dále skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$, nebo
 skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$, přičemž
 p značí číslo 1 až 3 a
 q značí číslo 0 až 2,

10 přičemž ale také může být namísto skupiny

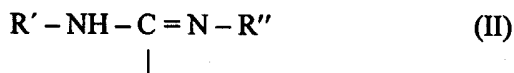


15

přičemž

X značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykarbo-
 20 nylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkylkarbonylovou skupinu s 1
 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až
 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, aryloxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými
 atomy v arylu, arylalkoxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu
 a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxy-
 skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, aminoskupinu nebo skupinu vzorce II

25



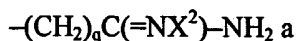
přičemž

30

R' a R'' nezávisle na sobě značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými
 atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkyl-
 karbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylkarbonyloxy-
 alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy v alkylu a s 1 až
 35 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, aryloxykarbonylovou skupinu se 6 až 14
 uhlíkovými atomy v arylu, arylalkoxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými
 atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, kyanoskupinu, hydroxy-
 skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo aminoskupinu;

40

X^1 značí skupinu $-(CH_2)_q-NH-X$ nebo skupinu



45

X^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykarbo-
 nylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkylkarbonylovou skupinu s 1
 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až
 18 uhlíkovými atomy v alkylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, aryloxykarbo-
 nylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu, arylalkoxykarbonylovou
 skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly,
 50 kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nebo
 aminoskupinu;

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy;

55

R^3 značí vodíkový atom nebo fenylovou skupinu s

R⁴ značí vodíkový atom, skupinu -COOR⁵, -CO-N(CH₃)-R⁵

nebo CO-NH-R⁵, přičemž

5

R⁵ značí vodíkový atom, nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou nebo několikrát substituovaná stejnými nebo různými zbytky, vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, aminoalkylaminokarbonylovou skupinu se 2 až 14 uhlíkovými atomy v alkyly, fenylalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy v alkoxyly, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkoxyly, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atom halogenu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo skupinu R⁶, přičemž

15

R⁶ značí fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, přičemž fenylový zbytek může být popřípadě jednou nebo několikrát substituován stejnými nebo různými zbytky ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, atom halogenu, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu, nebo značí zbytek R⁷ nebo -COR⁷, přičemž

20

R⁷ značí skupinu -NR⁸R⁹, -OR⁸, -SR⁸, aminokyselinový postranní řetězec, nebo zbytek přírodní nebo nepřírodní aminokyseliny ze skupiny zahrnující Aad, Abu, gama-Abu, ABz, 2ABz, ε-Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β-Aib, Ala, β-Ala, 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, Damp, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guy, 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, β-Lys, 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, β-Thi, Thr, Thy, Thx, Thia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Tia, kyselinu 2,2-difenylaminoctovou, kyselinu 2-(p-tolyl)-2-fenylaminoctovou a kyselinu 2-(p-chlorfenyl)aminoctovou, nebo zbytek dipeptidu, odvozený od uvedených aminokyselin, jakož i jejich alkylestery s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkyly nebo benzylestery a nesubstituované amidy nebo omega-aminoalkylamidy se 2 až 8 uhlíkovými atomy v alkyly, přičemž volné funkční skupiny mohou být popřípadě chráněné ochrannými skupinami, obvyklými v chemii peptidů, vybranými ze skupiny zahrnující Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msg, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, terc.-butyl, OBzl, ONbz, Ombzl, Bzl, Mob, Pic, Trt, NO₂ a Mtr,

25

30

35

40

přičemž

R⁸ značí vodíkový atom, alkylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkyly, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkoxyly, fenylkarbonylovou skupinu, fenylalkylkarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, fenylalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly, přičemž alkylové skupiny mohou být popřípadě substituované aminoskupinou, nebo značí zbytek přírodní nebo nepřírodní aminokyseliny nebo dipeptidu uvedených ve významu R⁷, a

45

50

R⁹ značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly,

a jejich fyziologicky přijatelné soli, přičemž jsou vyloučené deriváty imidazolidinu obecného vzorce I, ve kterém současně

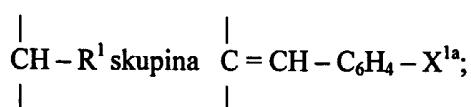
r značí číslo 1,

W značí terc.-butoxyskupinu,

R značí vodíkový atom,

10 R¹ značí skupinu $-(CH_2)_k-NH-X^a$, přičemž

15 k značí celé číslo 3 nebo 5,
dále skupinu $-CH_2-C_6H_4-NH-X^a$, nebo
skupinu $-CH_2-C_6H_4-C(=NX)-NH_2$, přičemž X má výše uvedený význam,
nebo také může být namísto skupiny



20 přičemž

X^a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce



ve kterém R'^a a R''^a značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy

30 X^{1a} má význam zbytku X^a nebo značí skupinu $-C(=NH)-NH_2$,

a rovněž jsou vyloučené deriváty imidazolidinonu obecného vzorce I, ve kterém současně

35 Y značí skupinu $-CH_2CO-$,

r značí číslo 1,

Z značí kyslíkový atom,

40 W značí benzyloxyskupinu,

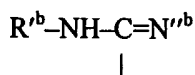
R, R² a R³ značí vodíkový atom,

45 R⁴ značí skupinu $-CO-NH-R^5$ a

R¹ značí skupinu $-(CH_2)_n-NH-X^b$, přičemž

n značí číslo 3 nebo 4 a

50 X^b značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce



ve kterém R^b a R'^b značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy.

5 Alkylové zbytky mohou být přímé nebo rozvětvené. Jako výhodné alkylové zbytky je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, sek.-butylovou skupinu a terc.butylovou skupinu. Totéž platí pro zbytky jako jsou alkoxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny nebo aralkylové skupiny.

10 Cykloalkylové skupiny se 3 až 8 uhlíkovými atomy jsou obzvláště cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina a cyklooktylová skupina, které ale mohou být také substituované například alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Jako příklady substituovaných cykloalkylových zbytků je možno uvést
15 4-methylcyklohexylovou skupinu a 2,3-dimethylcyklopentylovou skupinu.

Jako arylové skupiny se 6 až 14 uhlíkovými atomy je možno například uvést fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, bifenylovou skupinu nebo fluorenylovou skupinu, přičemž výhodná je fenylová skupina a naftylová skupina. Totéž platí pro zbytky jako je aralkylová skupina nebo
20 arykarbonylová skupina. Jako aralkylové zbytky je možno uvést obzvláště benzylovou skupinu, 1-naftylmethylovou skupinu a 2-naftylmethylovou skupinu, které mohou být také substituované. Jako substituované aralkylové zbytky je možno například uvést halobenzylovou skupinu nebo alkoxybenzylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxylo.

25 Když je fenylová skupina dvakrát substituovaná, mohou být substituenty navzájem v poloze 1,2-, 1,3- nebo 1,4-.

Výhodné jsou polohy 1,3- a 1,4-.

30 Jako heterocykly ve smyslu předcházejících definic je možno uvést například pyrrolylovou skupinou, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, izoxazylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, indolylovou skupinu, izoindazolylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, izochinolylovou skupinu,
35 chinoxalinylovou skupinu, chinazolylovou skupinu, cinnolinylovou skupinu nebo benzanelované, cyklopentaanelované, cyklohexaanelované nebo cykloheptaanelované deriváty těchto uvedených skupin.

Tyto heterocykly mohou být na dusíkovém atomu substituované oxidy, alkylovými skupinami s 1 až 7 uhlíkovými atomy, jako je například methylová skupina nebo ethylová skupina, fenylovou skupinou nebo fenylalkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylo, jako je například benzylová skupina a/nebo na jednom nebo několika uhlíkových atomech substituovaný alkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atomy halogenu, hydroxyskupinami, alkoxy-
40 skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jako je například methoxyskupina, fenylalkoxyskupinami s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxylo, jako je například benzyloxyskupina, nebo oxoskupinami, přičemž mohou být také částečně nebo úplně nasycené.

Jako takovéto zbytky je možno například uvést 2-pyrrolylovou skupinu, 3-pyrrolylovou skupinu, fenyl-pyrrolylovou skupinu, jako je například 4-fenyl-2-pyrrolylová skupina nebo 5-fenyl-2-pyrrolylová skupina, 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 4-imidazolylovou skupinu, methyl-imidazolylovou skupinu, jako je například 1-methyl-2-imidazolylová skupina, 1-methyl-4-imidazolylová skupina nebo 1-methyl-5-imidazolylová skupina, 1,3-thiazol-2-
50 ylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyridyl-N-oxid, 3-pyridyl-N-oxid, 4-pyridyl-N-oxid, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-pyrimidinylovou skupinu, 4-pyrimidinylovou skupinu, 5-pyrimidinylovou skupinu, 2-indolylovou

skupinu, 3-indolylovou skupinu, 5-indolylovou skupinu, substituovanou 2-indolylovou skupinu, jako je například 1-methyl-2-indolylová skupina, 5-methyl-2-indolylová skupina, 5-methoxy-2-indolylová skupina, 5-benzyloxy-2-indolylová skupina, 5-chlor-2-indolylová skupina, 4,5-dimethyl-2-indolylová skupina, 5-chlor-2-indolylová skupina, 4,5-dimethyl-2-indolylová skupina, 1-benzyl-2-indolylová skupina nebo 1-benzyl-3-indolylová skupina, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolylovou skupinu, cyklohepta[b]-5-pyrrolylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 3-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 1-izochinolylovou skupinu, 3-izochinolylovou skupinu, 4-izochinolylovou skupinu, 1-oxo-1,2-dihydro-3-izochinolylovou skupinu, 2-chinoxilynylovou skupinu, 2-benzofuranylovou skupinu, 2-benzothiénylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, nebo benzothiazolylovou skupinu.

Jako částečně nebo úplně hydrogenované heterocyklické kruhy je možno například uvést dihydropyridinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, 2-N-methylpyrrolidinylovou skupinu, 3-N-methylpyrrolidinylovou skupinu, 4-N-methylpyrrolidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu, tetrahydrothienylovou skupinu nebo benzodioxolanylovou skupinu.

Atom halogenu představuje atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, obzvláště fluor nebo chlor.

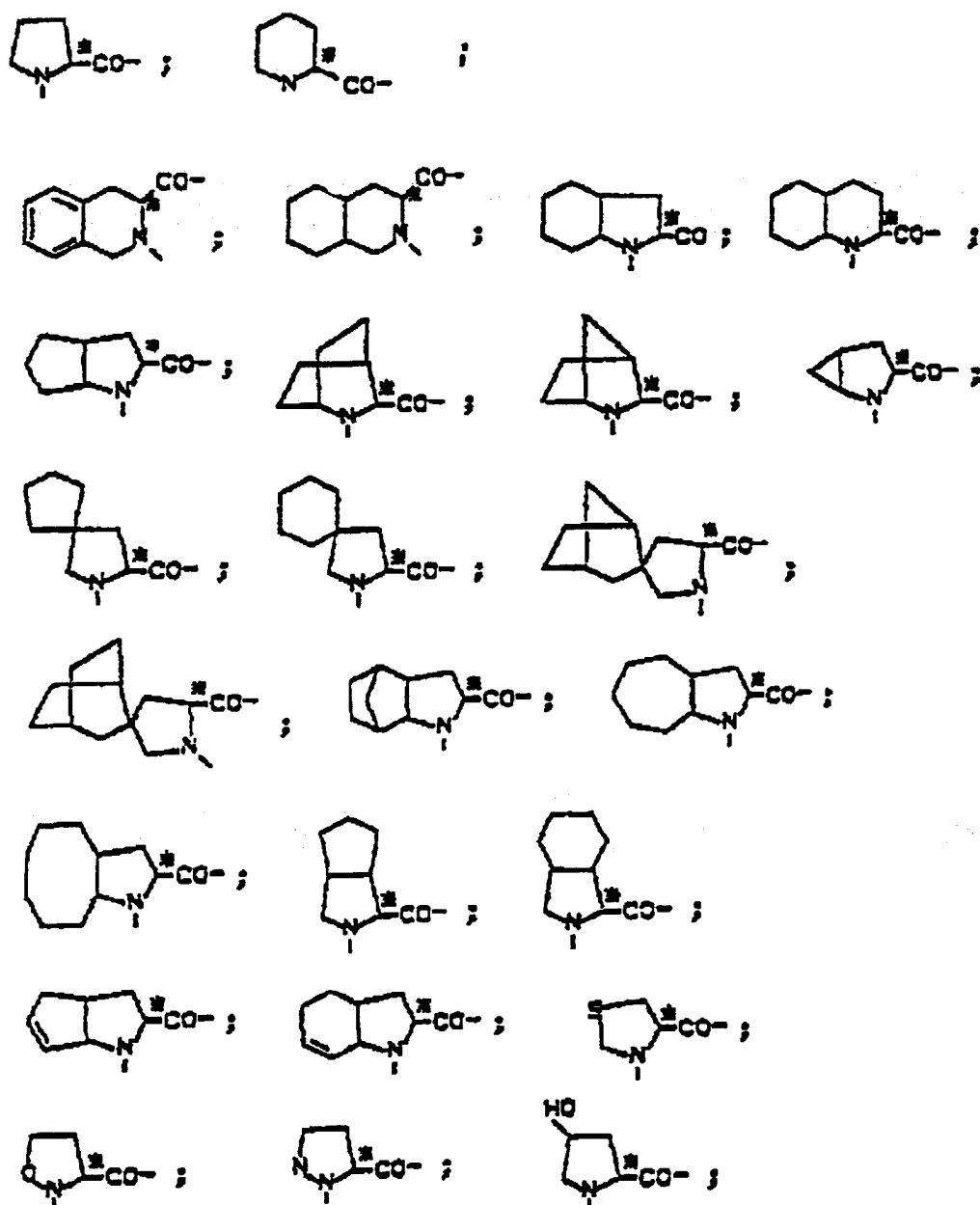
Přírodní a nepřírodní aminokyseliny, pokud jsou opticky aktivní, mohou se vyskytovat v D-formě nebo L-formě. Výhodné jsou α -aminokyseliny. Jako příklady je možno uvést (viz Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 a 2, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu, gama Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, 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, β Lys, 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, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, CHg, Cha, Tia, kyselinu 2,2-difenyloaminoctovou, kyselinu 2-(p-tolyl)-2-fenyloaminoctovou a kyselinu 2-(p-chlorfenyl)aminoctovou.

Pod pojmem postranní řetězce aminokyselin se rozumí postranní řetězce přírodních nebo nepřírodních aminokyselin. Azaaminokyseliny jsou přírodní nebo nepřírodní aminokyseliny, u kterých je centrální stavební jednotka -CHR-, popřípadě -CH₂-, nahrazena -NR-, popřípadě -NH-.

Jako zbytky iminokyselin přicházejí v úvahu obzvláště zbytky heterocyklů z následující skupiny:

kyselina pyrrolidin-2-karboxylová, kyselina piperidin-2-karboxylová, kyselina tetrahydroizo-chinolin-3-karboxylová, kyselina dekahydroizochinolin-3-karboxylová, kyselina oktahydro-indol-2-karboxylová, kyselina dekahydrochinolin-2-karboxylová, kyselina oktahydrocyklo-penta[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-pyrrolidin-5-karboxylová, kyselina spiro(bicyklo-[2.2.2]oktan)-2,3-pyrrolidin-5-karboxylová, kyselina 2-azatricyklo[4.3.0.1^{6,9}]dekan-3-karbo-xylová, kyselina dekahydrocyklohepta[b]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-karbo-xylová, kyselina tetrahydrotriazol-4-karboxylová, kyselina izoxazolidin-3-karboxylová, kyselina pyrazolidin-3-karboxylová a kyselina hydroxyprolin-2-karboxylová, které všechny mohou být popřípadě substituované (viz následující vzorce):



5 Výše uvedené zbytky předmětných heterocyklů jsou například 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,
 10 EP-A 111 873, EP-A 271 865 a EP-A 344 682.

Dipeptidy mohou obsahovat jako stavební jednotky přírodní nebo nepřírodní aminokyseliny,
 iminokyseliny, jakož i azaaminokyseliny. Dále se mohou přírodní nebo nepřírodní amino-
 kyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny a dipeptidy vyskytovat také jako estery, popřípadě
 15 amidy, jako je například methylester, ethylamid, semikarbazid nebo omega-aminoalkylamid se
 4 až 8 uhlíkovými atomy v alkyly.

Funkční skupinu aminokyselin, iminokyselin a dipeptidů se mohou vyskytovat ve chráněné formě. Vhodné ochranné skupiny, jako jsou například ochranné skupiny urethanových skupin, karboxylových skupin a postranních řetězců, jsou popsány například v publikaci Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, str. 14 až 23, a Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, str. 23 až 35. Obzvláště je možno jmenovat:

	Aloc	allyloxykarbonyl
	Pyoc	4-pyridylmethoxykarbonyl
	Fmoc	9-fluorenylmethoxykarbonyl
10	Tcboc	2,2,2-trichlor-terc.-butyloxykarbonyl
	Z	benzyloxykarbonyl
	Boc	terc.-butyloxykarbonyl
	Ddz	α,α -dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl
	Bpoc	1-(4-bifenylyl)-1-methyl-ethoxykarbonyl
15	Adoc	1-adamantyloxykarbonyl
	Moc	methoxykarbonyl
	Msc	methylsulfonylethyloxykarbonyl
	Z(NO ₂)	4-nitrobenzyloxykarbonyl
	Z(Hal _n)	halogensubstituovaný benzyloxykarbonyl
20	Bobz	4-benzyloxybenzoyl
	Iboc	izobornyloxykarbonyl
	Adpoc	1-(1-adamantyl)-1-methyl-ethoxykarbonyl
	Mboc	1-methyl-cyklobutyloxykarbonyl
	Acm	acetamidomethyl
25	terc.-butyl	= terc.-butyl
	Obzv	benzyloxy
	ONbz	4-nitrobenzyloxy
	OMbz	4-methoxybenzyloxy
	Bz	benzyl
30	Mob	4-methoxybenzyl
	Pic	piperidinokarbonyl
	Trtq	trityl
	NO ₂	nitro a
	Mtr	4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzensulfonyl.

Fyziologicky přijatelné soli sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I jsou obzvláště farmaceuticky použitelné nebo netoxické soli.

Takovéto soli se například tvoří ze sloučenin obecného vzorce I, které obsahují kyselé skupiny, jako je například karboxyskupina, s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako je například sodík, draslík, hořečík a vápník, jakož i s fyziologicky přijatelnými organickými aminy, jako je například thiethylamin a tris-(2-hydroxyethyl)-amin.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují bázecké skupiny, jako je například guanidinová skupina nebo aminoskupina, tvoří s anorganickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná a s organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, jako je například kyselina octová, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná a kyselina p-toluensulfonová, odpovídající soli.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I mohou obsahovat opticky aktivní uhlíkové atomy a proto se vyskytovat ve formě čistých enantiomerů nebo ve formě enantiomerních směsí. Jak čisté enantiomery, tak také směsi enantiomerů jsou předmětem vynálezu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I mohou kromě toho obsahovat pohyblivé vodíkové atomy, tedy se vyskytovat v různých tautomerních formách. Také tyto tautomerní formy jsou předmětem předloženého vynálezu.

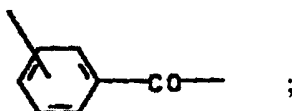
- 5 Výhodné jsou sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I,
ve kterém

10 Y značí skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, přičemž

m značí číslo 1 nebo 2,

nebo značí skupinu

15



r značí číslo 1;

20 Z značí atom kyslíku nebo síry;

W značí alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methoxy skupinu, ethoxy skupinu nebo 2-propyloxy skupinu;

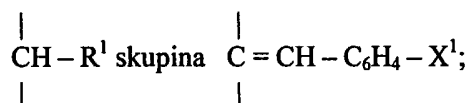
25 R značí vodíkový atom;

R¹ značí skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, přičemž

30 n značí celé číslo 1 až 6,
dále skupinu $-CH_2-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$, nebo
skupinu $-CH_2-C_6H_4-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$, přičemž
q značí číslo 0 nebo 1;

přičemž ale také může být namísto skupiny

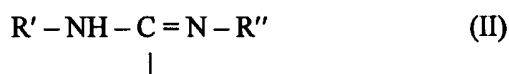
35



40 přičemž

X značí alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, arylalkoxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, nebo skupinu vzorce II

45



50 přičemž

R' a R'' nezávisle na sobě značí vodíkový atom, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, nebo arylalkoxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly;

5 X^1 značí skupinu $-(CH_2)_q-NH-X$ nebo skupinu $-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$, přičemž

q značí číslo 0 nebo 1 a

10 X^2 značí vodíkový atom, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo arylalkoxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly;

R^2 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu;

15 R^3 značí vodíkový atom a

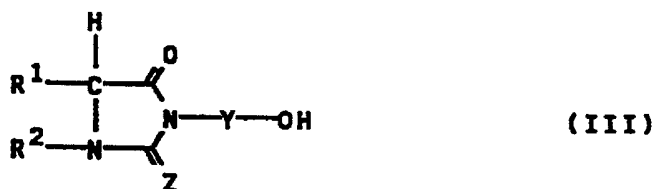
R^4 značí skupinu $-CO-NH-R^5$, přičemž

20 $-NH-R^5$ značí zbytek α -aminokyseliny, její omega-aminoalkylamid se 2 až 8 uhlíkovými atomy v alkylu nebo její alkylester s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkylu nebo její benzylester.

Jako zbytky α -aminokyselin ve významu skupiny $-NH-R^5$ je přitom obzvláště výhodný valinový, lysinový, fenylalaninový, fenylglycinový nebo 4-chlorfenylglycinový zbytek.
25 Obzvláště výhodný omega-aminoalkyl se 2 až 8 uhlíkovými atomy v alkylu je 4-amino-butylamid.

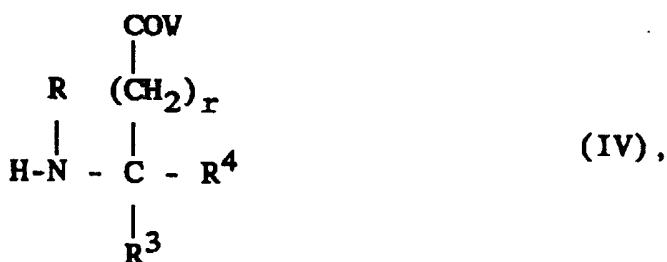
Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce II se mohou vyrobit fragmentovou kondenzací sloučeniny obecného vzorce III

30



se sloučeninou obecného vzorce IV

35



přičemž substituenty R , R^1 až R^4 a r , Y , Z a W mají výše uvedený význam.

Pro kondenzaci sloučenin obecného vzorce III se sloučeninami obecného vzorce IV se výhodně používají o sobě známé metody chemie peptidů (vi například Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 a 15/2, Stuttgart, 1974).

5

K tomu je ale zpravidla zapotřebí, aby byly aminoskupiny, obsažené v substituentech R^1 , R^4 a W, chráněné reverzibilními ochrannými skupinami. Totéž platí pro karboxylové skupiny sloučenin obecného vzorce IV, které se výhodně používají ve formě benzylesteru nebo terc.-butylesteru. Ochrana aminoskupin je zbytečná, když se generované aminoskupiny vyskytují jako nitroskupiny nebo kyanoskupiny a teprve po kopulaci se tvoří hydrogenací.

10

Po kopulaci se přítomné ochranné skupiny pomocí vhodných způsobů odštěpí. Například je možno nitroskupiny (ochrana guanidinu), benzyloxykarbonylové skupiny a benzylester odhydrogenovat. Ochranné skupiny typu terc.-butylu se odštěpí v kyselém prostředí, zatímco 9-fluor-enylmethoxykarboxylová skupina se odstraní pomocí sekundárních aminů.

15

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III je možno získat následujícím způsobem.

Reakcí aminokyselin. N-alkylaminokyselin nebo výhodně jejich methylesterů, ethylesterů, benzylesterů nebo terc.-butylesterů, například sloučeniny obecného vzorce V

20



25

s esterem kyseliny izokyanátoalkankarboxylové, esterem kyseliny izothiokyanátoalkankarboxylové nebo s izokyanátem nebo izothiokyanátem kyseliny aminobenzoové, například se sloučeninou obecného vzorce VI

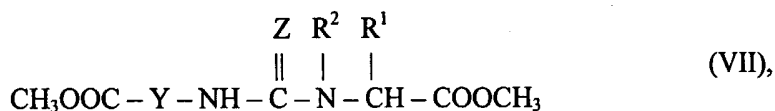
30



ve kterých mají R^1 , R^2 , Y, Z a m výše uvedený význam,

se získají deriváty močoviny nebo thiomočoviny, například sloučeniny obecného vzorce VII

35



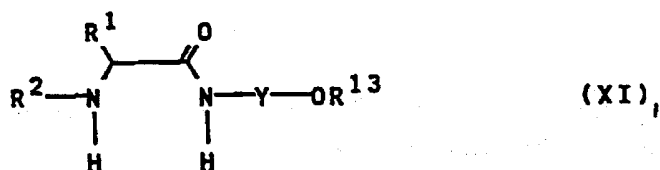
40

které se cyklizují zahřátím s kyselinou za zmýdelnění esterových funkcí na sloučeniny obecného vzorce III

během cyklizace se mohou guanidinové skupiny blokovat ochrannými skupinami, jako je například NO_2 nebo Mtr. Stejně tak se musí vyskytovat aminoskupiny v postranním řetězci ve chráněné formě (například jako Boc-deriváty nebo Z-deriváty) nebo ještě jako NO_2 -funkce nebo kyanofunkce, které se později redukují na aminoskupiny, nebo v případě kyanoskupiny se tato může přeměnit na formamidovou skupinu.

45

Další metodou pro výrobu sloučenin obecného vzorce III je reakce sloučenin obecného vzorce XI



5

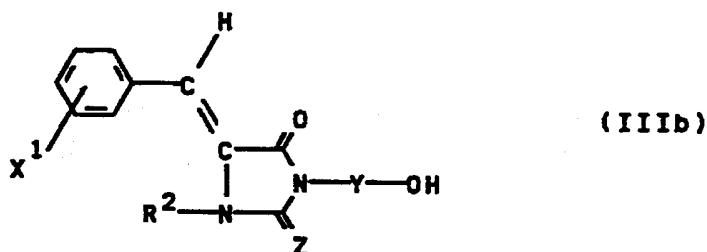
ve kterém mají R¹, R² a Y výše uvedený význam a

R¹³ značí například alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

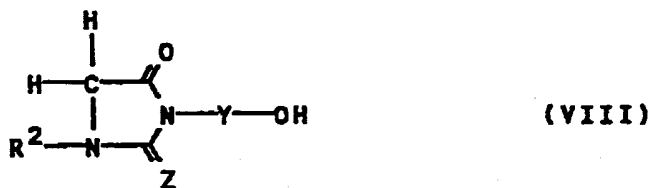
10

s fosgenem, thiofosgenem nebo s odpovídajícími ekvivalenty a následující zmýdelnění na odpovídající karboxylové kyseliny (viz S. Goldschmidt a M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575 /1952/ 217 – 231; C. Trapp, Chem. Ber. 61, /1928/ 1431 – 1439).

15 Sloučeniny obecného vzorce IIIb



20 se mohou získat reakcí sloučenin obecného vzorce VIII



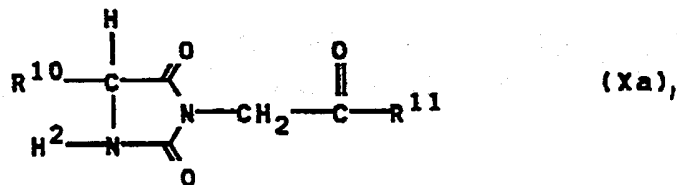
25 s aldehydy obecného vzorce IX



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

Jinak vznikají hydantoiny obecného vzorce Xa

5

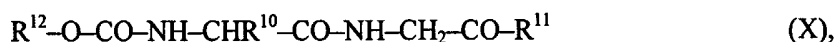


ve kterém

10 R^{10} značí libovolný postranní řetězec aminokyseliny a

R¹¹ značí amid, aminokyselinový zbytek nebo peptidový zbytek,

15 zcela všeobecně bázikým zpracováním alkyloxykarbonylpeptidů nebo aralkyloxykarbonyl-
peptidů obecného vzorce X



ve kterém mají R^{10} a R^{11} výše uvedený význam a

20

R^{12} značí benzylovou skupinu nebo terc.-butylovou skupinu,

25 (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/ 6806 – 6813; 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). Přitom však racemizuje N–terminální aminokyselina a hydantoin hydrolyzuje na derivát močoviny vzorce



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

Šetrná metóda je naproti tomu cyklizácie na hydantoiny, kedy sa vychádza ze sloučenin obecného vzorca X, spracovaním s tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofurane za varu pod spätným chladičom (J. Pless, J. Org. Chem. 39 /1974/ 2644 – 2646).

40 Další možnost šetrné cyklizace spočívá v trimethylsilylaci peptidové vazby mezi N-terminální aminokyselinou a následujícím glycinem pomocí bis-trimethylsilyltrifluoroacetamidu v acetonitrilu (po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem) (viz například J.S. Davies, R. K. Merritt a R. C. Treadgold, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I/1982/ 2939 – 2947).

Guanylizace aminové funkce se může provádět pomocí následujících reagensů:

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

2. S-Methylizothiomočovina (R. F. Borne, M. L. Forrester a I. W. Waters, J. Med. Chem. 20 /1977/ 771 – 776),
3. Nitro-S-methylizothiomočovina (L. S. Hafner a R. E. Evans, J. Org. Chem. 24 /1959/ 1157,
- 5 4. Kyselina formamidinosulfonová (/K. Kim. Y. T. Lin a H. S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 /1988/ 3183 – 3186).
5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrát (F. L. Scott, D. G. O'Donovan a J. Reilly,
- 10 J. Amer. Chem. Soc. 75 /1953/ 4053 – 4054),
6. N,N'-Di-terc.-butylkarbonyl-S-methyl-izothiomočovina (R. L. Bergeron a J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 /1987/, 1700 – 1703),
- 15 7. N-Alkoxykarbonyl-S-methyl-izothiomočovina, N,N'-dialkoxykarbonyl-S-methyl-izothiomočovina, N-alkylkarbonyl-S-methyl-izothiomočovina a N,N'-S-methyl-izothiomočovina (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz a H. Thomas, Azneim. Forsch. /Drug Res. 34 /1984/ 531 – 542).
- 20 Formamidy se mohou vyrobit z odpovídajících kyanosloučenin navázáním alkoholů (například methylalkoholu nebo ethylalkoholu) v kyselém bezvodém médiu (například v dioxanu, methylalkoholu nebo ethylalkoholu) a následujícím zpracováním s amoniakem v alkoholech (jako je například izopropylalkohol, methylalkohol nebo ethylalkohol) (viz G. Wagner, P. Richter a Ch. Gerbe, Pharmazie 29 /1974/ 12 – 55). Další metodou pro výrobu formamidů je navázání
- 25 sirovodíku na kyanoskupinu, načež následuje methylace vzniklého thioamidu a potom reakce s amoniakem (patent DDR č. 235 866).

Výchozí peptidy obecného vzorce IV se zpravidla konstruuji postupně na C-terminálním konci. Peptidové vazby se mohou provádět pomocí metod vazby, známých z chemie peptidů.

- 30 Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky použitelné soli se tedy mohou aplikovat jako léčivo buď samotné, ve vzájemných směsích nebo ve formě farmaceutických přípravků, dovolujících enterální nebo parenterální podávání a které jako aktivní součást obsahují účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, vedle jednoho nebo
- 35 několika obvyklých farmaceuticky použitelných nosičů nebo přídavných látek. Přípravky obsahují obvykle asi 0,5 až 90 % hmotnostních terapeuticky účinné sloučeniny.

- 40 Léčiva se mohou aplikovat orálně, například ve formě tablet, potažených tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, granulátů, roztoků, sirupů, emulzí, suspenzí, nebo aerosolových směsí. Aplikace může ale také probíhat rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků nebo mikrokapslí, nebo perkutánně, například ve formě mastí nebo tinktur, nebo také nasálně, například ve formě nasálních sprejů.

- 45 Farmaceutické preparáty se mohou vyrobit o sobě známými způsoby za použití farmaceuticky inertních anorganických nebo organických nosičů. Pro výrobu pilulek, tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se může například použít laktóza, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, kyselina stearová, a její soli a podobně. Jako nosiče pro měkké želatinové kapsle a čípky je možno uvést například tuky, vosky, polotuhé a kapalné polyoly, přírodní nebo ztuhlé oleje a podobně. Jako nosiče pro výrobu roztoků a sirupů jsou vhodné například voda, polyoly,
- 50 roztoky sacharózy, invertního cukru, glukózy a podobně. Jako nosiče pro výrobu injekčních roztoků jsou vhodné například voda, alkoholy, glycerol, polyoly, rostlinné oleje a podobně. Jako nosiče pro mikrokapsle nebo implantáty jsou vhodné například směsné polymery z kyseliny glukolové a kyseliny mléčné.

Farmaceutické preparáty mohou obsahovat vedle účinných látek a nosičů také ještě přísady, jako jsou například plnidla, bubřidla, pojiva, mazadla, smáčedla, stabilizační látky, emulgátory, konzervační látky, sladidla, barviva, chuťové látky nebo aromatizační činidla, pufrovací substance, rozpouštědla nebo látky zprostředkující rozpouštění, urychlovače rozpouštění, 5 odpěňovadla, látky tvořící soli, látky tvořící gely, zahušťovadla, činidla regulující tečení, sorpční prostředky, činidla pro dosažení depotního efektu nebo činidla, obzvláště soli, pro změnění osmotického tlaku, potahové prostředky, antioxidanty a podobně.

10 Farmaceutické preparáty mohou obsahovat také dvě nebo více sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a ještě jednu nebo několik jiných terapeuticky účinných látek.

15 Takovéto jiné terapeuticky účinné substance jsou například prostředky podporující prokrvení, jako je například dihydroergocristin, nicergolin, buphenin, kyselina nikotinová a její estery, pyridylkarbinol, bencyclan, cinnarizin, naftidrofuryl, raubasin avincamin; pozitivně inotropní sloučeniny, jako je například dioxin, acetyldigoxin, metildigoxin a lanthano-glykosidy; koronární dilatátory, jako je například karbochromem; dipyridamol, nifedipin a perhexilin; antiaginosní sloučeniny, jako je například izosorbiddinitrát, izosorbidmononitrát, glycerolnitrát, molsidomin a verapamil; β -blokátory, jako je například propranolol, oxprenolol, atenolol, metaprolol a 20 penbutolol. Kromě toho se dají uvedené sloučeniny kombinovat s jinými nootropně účinnými substancemi, jako je například piracetam, nebo se ZNS-aktivními substancemi, jako je například pirlindol, sulpirid a podobně.

25 Dávka se může pohybovat v širokém rozmezí a je třeba ji přizpůsobit vždy v každém jednotlivém případě individuálním okolnostem. Všeobecně bývá při orální aplikaci denní dávka asi 0,1 až 1 mg/kg, výhodně 0,3 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, dostatečná k dosažení požadovaných výsledků, při intravenózní aplikaci činí denní dávka všeobecně asi 0,01 až 0,3 mg/kg, výhodně 0,05 až 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní dávka se normálně, obzvláště při aplikaci větších množství, rozděluje na větší počet, například 2, 3 nebo 4 dílčí dávky.

30 Popřípadě může být, vždy podle individuálních reakcí, potřebné uvedené denní dávky změnit jak směrem vzhůru, tak také dolů. Farmaceutické preparáty obsahují normálně 0,2 až 50 mg, výhodně 0,5 až 10 mg účinné látky obecného vzorce I nebo některé z její farmaceuticky akceptovatelné soli pro jednu dávku.

35 Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I mají schopnost potlačovat adhezi buňka-buňka, která spočívá na interakci proteinů, obsahujících sekvenci Arg-Gly-Asp jako fibronectinu, fibrinogenu nebo Willebrandova faktoru s takzvanými integriny. Integriny jsou transmembránové glykoproteiny, receptory pro glykoproteiny buněčné matrice, obsahující 40 Arg-Gly-Asp (E. Ruoslahti a M. D. Piersbacher, Science 238 /1987/ 491 – 497; D. R. Phillips, I. F. Charo, L. V. Parise a L. A. Fitzgerald, Blood 71 /1988/ 831 – 843). Kromě toho potlačují vazbu další adhezivních proteinů, jako je vitronectin, kollagen a laminin na odpovídající receptory na povrchu různých typů buněk.

45 Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I potlačují agregaci trombocytů a dále metastázování karcinomových buněk, jakož i vazbu osteoclastů na povrch kostí.

Deriváty hydantoinu obecného vzorce I nacházejí akutní použití při nebezpečí trombózy a při 50 prevenci chronické arteriosklerózy a trombózy, například při profylaxi a terapii onemocnění arteriálního krevního oběhu, jako je akutní infarkt myokardu, sekundární prevence infarktu myokardu, profylaxe reocclusie po lyzi a dilataci (PTCA), instabilní angina pectoris, transitorické ischemické ataky, mrtvice, koronární bypass-operace a profylaxe reocclusie bypassu, plicní embolie, periferní arteriální obstrukční onemocnění, dissezierující aneurysma; při terapii 55 venozních a mirocirkulačních oběhových onemocněních, jako je hluboká žilní trombóza, disseminované intravaskulární sraženiny, pooperační a poporodní trauma, chirurgické nebo

infekční šoky, septicemie, pro terapii při onemocněních s hyperreagilními trombocyty, trombotická a trombocytopenická purpura, preeklampsie, premenstruační syndrom, dialýza, nebo extrakorporální cirkulace. Další možné použití je během operace rakoviny a také profylaktické při rakovině. Dále se může potlačovat osteoporóza inhibicí vazby osteoclastů na povrchu kostí.

Sloučeniny byly zkoušeny především na svůj inhibiční účinek při agregaci krevních destiček a na ulpívání fibrinogenu na krevních destičkách. Měření se provádí na gelově filtrovaných lidských trombocytech, zbavených plazmy, přičemž aktivace trombocytů se provádí pomocí ADP nebo trombinu. Dále se měří účinek in vivo na inhibici agregace trombocytů a potlačování trombózy.

Aby se prokázalo, že sloučeniny dle tohoto vynálezu mají překvapivě vynikající farmakologické účinky, které by odborník v oboru neočekával, a které ukazují, že sloučeniny dle tohoto vynálezu jsou objevné, byly provedeny níže popsání zkoušky:

1. Sloučeniny

A. 3-(5-(S)-(3-Aminopropyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinmethylester (sloučenina z příkladu 2)

B. 3-(5-(S)-(3-Acetylaminoethyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinmethylester (sloučenina z příkladu 3)

C. (5-(S,R)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl)acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl-L-fenylglycin-terc.butylesteracetát (sloučenina z příkladu 16)

D. (5-(S,R)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycin (sloučenina z příkladu 17).

E. (5-(S,R)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycindiizopropylesteracetát (sloučenina z příkladu 19)

F. 3-(5-(S)-(3-(1-Acetoxyethoxykarbonylamino)propyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-fenylglycinmethylester (sloučenina z příkladu 20).

2. Zkoušky

Zkouška 1: Účinek na kolagenem vyvolanou trombocytopenii u křečků

Samečci křečků (Charles River Wiga, Sulzfeld, SRN) byli anestezizováni urethanem (1,25 g/kg). Pravá krevní arterie (pro odběr krve) a levá jugulární žíla (pro infuzi léku) byly opatřeny kanylymi. Vzorky 20 μ l krve z kanyly v krční arterii před injekcí a 1 min. po injekci 30 μ g/kg kolagenu spolu s 19 μ g/kg epinafrinu se shromáždily do zkumavek povlečených EDTA a zjišťoval se počet krevních destiček (Ultra Flow 100, Beckton Dickinson). U kontrolních zvířat vedla injekce činidla přibližně u 50 % k reverzibilní trombocytopenii. Sloučeniny byly podávány buď jako intravenózní infuze po 3 minuty, počínající 1 minutu před kolagenem, nebo jako bolus injekce 30 minut před kolagenem. Byly použity skupiny 6 zvířat. Inhibice trombocytopenie byla vyjádřena jako procentový rozdíl mezi ošetřenou skupinou a skupinou kontrolní. Hodnoty ED₅₀ byly vypočteny ze vztahů odezvy na dávky.

Odkaz: Griffet, E.M. et al. (1981), Br. J. Pharmacol. 72: 697-705;

Zkouška 2: Vliv na koronární cyklické změny průtoku u psů (model nestabilní anginy)

Psi obojího pohlaví (20-35 kg) byli anestezizováni (infuze ketaminu plus pentobarbital sodný), ventilováni a opatření přístroji pro měření periferního a levého břišního tlaku krve, stahování

myokardu a EKG. Plyny v krvi a hematokrit byly udržovány konstantní infuzí elektrolytů. Po levé thorakotomii bylo obnaženo srdce a levá koronární arterie (LCX) byla opatřena elektromagnetickým snímačem průtoku pro měření středního koronárního průtoku krve. Dále od snímače průtoku byla LCX krátce stisknuta peánem tak, aby se poškodil endothel a na poškozené místo se umístil malý soustředně stahující plastický kroužek (vnitřní průměr mezi 1,0 a 1,7 mm v závislosti na velikosti LCX a o délce 4 mm). Stahovač odstranil reaktivní hyperemickou odezvu na 10 sekundovou okluzi a vyvolal objevení průtokových cyklů (přibližně 10 za hodinu), vznikajících opakující se tvorba trombů, bohatých na destičky, ve zúženém místě. Po 60 minutách pravidelných cyklických změn průtoku byly podány zkoušené sloučeniny pomocí intravenózní bolus injekce. Cyklické změny průtoku byly dále sledovány po alespoň 2 až 5 hodin. Procentová inhibice koronárních trombotických změn průtoku se vypočetla porovnáním středního počtu cyklických změn průtoku za hodinu před a po podání sloučeniny u 2 až 6 zvířat. U kontrolních zvířat zůstal počet cyklických změn průtoku za hodinu konstantní po více hodin.

- 15 Odkazy: *Folts, J. D. et al. (1976), Circulation 54: 365–370; Just, M. et al. (1989), J. Cardiovasc. Pharmacol. 14 (suppl. 11): S 129–136*

Zkouška 3: Zábřana agregace destiček ox vivo

- 20 Psi obojího pohlaví (směsné plemeno Labrador/Harrier, tělesná hmotnost 21–28 kg) byli přes noc ponecháni o hladu.

Zkoušené sloučeniny byly podány v želatinových kapslích. Před podáním a 2, 4, 6, 8 a 24 hodin po podání bylo odebráno 20 ml krve z cefální žíly do dextrózy s kyselým citrátem (9+1 objemů). Plazma bohatá na destičky (PRP) se získala odstředěním. Agregace destiček se měřila v PRP po přidání kolagenu (1 až 30 µg/ml) a epinefrinu (10 µM) při 37 °C v agregometru (BioData). Porovnávala se procenta maximální agregace před a po podání farmaka. Uvádějí se procenta inhibice agregace při nejnižší koncentraci činidla, které vyvolalo nevratnou maximální agregaci. Navíc se měřila doba kutánního krvácení na oholeném vnitřním předloktí pomocí přístroje Simplate^(R)1 v dobách odběru krve. Vypočítalo se procentové prodloužení doby krvácení po podání farmaka ve srovnání s hodnotou před podáním.

3. Výsledky

- 35 Inhibice agregace destiček pomocí zkoušených sloučenin, měřená inhibicí kolagenem vyvolané trombocytopenie u křečků (zkouška 1).

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Podání	Inhibice (%)
A	10	i.v. 3 min. infuze	14
C	1	i.v. 1 min. bolus, –30 min.	16
D	1	i.v. 1 min. bolus, –30 min.	18
E	1	i.v. 1 min. bolus, –30 min.	7

- 40 Koronární antitrombotický účinek zkoušených sloučenin, měřený v modelu cyklických změn průtoku krve (CFV) v koronárních arteriích psa, vyvolaných zúžením (zkouška 2) (% snížení počtu CFV za 60 minut v první a druhé hodině po podání farmaka ve srovnání s obdobím před farmakem).

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Podání	Snížení CFV (%)	
			první hodina	druhá hodina
A	1	intravenózně	65	90
A	1	intraduodenálně	91	95
B	1	intravenózně	85	100
B	3	intraduodenálně	67	100
E	0,1	intravenózně	34	100
E	1	intraduodenálně	85	93
F	3	intravenózně	60	100
F	3	intraduodenálně	54	9

Inhibice agregace ex vivo u psů po orálním podání zkoušených sloučenin (zkouška 3)

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Inhibice agregace (%) (n)	Prodloužení doby krvácení (%)
B	1	62 (5)	82
F	1	86 (5)	80

5

Výše uvedená data, získaná ve třech nezávislých zkouškách in vivo jasně ukazují, že uvedené sloučeniny jsou silnými antitrombotickými činidly. Zejména ve zkouškách, vyhodnocujících jejich koronární antitrombotický účinek a jejich vliv na agregaci destiček ex vivo, jsou významně účinná. Ve zkoušce 2 se v mnoha případech CFV úplně ztratil. Vzhledem k jejich prokázané schopnosti zabránit agregaci destiček a tvorbě trombů mohou tyto sloučeniny zabránit ucpání cév, které může vést k infarktům, a jsou cennými léčivými sloučeninami. Jsou účinné nejen při intravenózním podávání, ale rovněž při podávání intraduodenálním a orálním, a jsou účinné u křečků, jakož i u psů.

10

Odborníky nemohla být rozumně očekávána silná účinnost, je tedy skutečně překvapující. Sloučeniny, které popsal König et al. v AU-B-73 653 a v US 5 389 614, obsahují skupinu COOH, to je skupinu volné karboxylové kyseliny v poloze odpovídající skupině COW v této přihlášce. Ze skutečnosti, že sloučeniny dle Königa zabraňují vazbě fibrinogenu na jeho receptory a zabraňují agregaci destiček by odborník nepředpokládal, že současné sloučeniny, které obsahují esterovou skupinu nebo amidovou skupinu místo skupiny COOH, budou rovněž účinné jako inhibitory agregace destiček a jako antitrombotika.

20

Je dobře známo, že schopnost sloučeniny objevovat biochemické a farmakologické účinky silně závisí na strukturálním uspořádání a zejména na schopnosti molekuly vytvářet vodíkové vazby s okolními molekulami, například s receptory. Když je v určité poloze v molekule přítomna skupina, schopná vytvářet vodíkové vazby, může se tato molekula vázat na receptor, pokud přítomna není, vázat se nebude. Co do schopnosti vytvářet vodíkové vazby se přítomné sloučeniny značně liší od sloučenin s volnou skupinou karboxylové kyseliny, kterou popsal König, a tedy jejich farmakologické vlastnosti se proti citaci Königa nemohou považovat za samozřejmé, jsou však nepředvídatelné.

30

V případě volné kyseliny acetylsalicylové a jejich esterů je podobná situace. Kyselina acetylsalicylová, například aspirin, inhibuje enzym cyklooxygenázu a projevuje různé farmakologické účinky, mezi nimi zábranu agregace destiček, a je dobře známou léčivou látkou. To však neplatí pro sloučeniny, které místo funkce volné karboxylové kyseliny obsahují například skupinu alkylesteru. Takové sloučeniny enzymem neinhibují.

35

Na závěr, pro odborníka není farmakologická účinnost těchto sloučenin samozřejmá, oproti citovaným sloučeninám s volnou funkcí karboxylové kyseliny. Je skutečně překvapivé, že tyto sloučeniny jsou účinnými antitrombotiky a pozorovaná vynikající účinnost je ještě více překvapivá.

40

Příklady provedení vynálezu

Produkty byly identifikovány pomocí hmotových spekter a/nebo NMR-spekter.

Příklad 1

Methylester 3-[5-(S)-(3-methoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

Příklad 1a

N-(S)-[Benzyloxykarbonyl-(3-benzyloxykarbonyl-aminopropyl)methyl]-N'-(3-ethoxykarbonylfenyl)močovina

Ke 4,1 g (10,5 mmol) hydrochloridu Z-L-ornithinbenzylesteru a 2 g (10,5 mmol) ethylesteru kyseliny 3-izokyanátobenzoové ve 20 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti přikape 1,2 g (10,5 mmol) N-ethylmorpholinu. Reakční směs se míchá po dobu 12 hodin při teplotě místnosti a po dobu jedné hodiny při teplotě 50 °C a potom se smísí s roztokem hydrogensíranu draselného. Dále se extrahuje ethylesterem kyseliny octové a organické fáze se vysuší a zahustí.

Výtěžek: 4,1 g (71 %).

Příklad 1b

Hydrochlorid kyseliny 3-[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoové

4,1 g (7,5 mmol) N-(S)-[benzyloxykarbonyl-(3-benzyloxykarbonyl-aminopropyl)-methyl]-N'-(3-ethoxykarbonylfenyl)močoviny se zahřívá na 60 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zahustí, rozmíchá se s ethylesterem kyseliny octové a odsaje se.

Výtěžek: 2,1 g (89 %).

Teplota tání: 193 – 196 °C.

Příklad 1c

Kyselina 3-[5-(S)-(3-methoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoová

314 mg (1 mmol) hydrochloridu kyseliny 3-[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoové se rozpustí v 5 ml methylalkoholu a 5 ml vody. Po přidavku 130 mg (1,38 mmol) methylesteru kyseliny chlormravenčí se při teplotě 10 °C nastaví hodnota pH pomocí 0,1 N hydroxidu sodného na 7. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se při této teplotě po dobu 4 hodin, okyselí se pomocí roztoku hydrogensíranu draselného na pH 3 a potom se zahustí. Získaný zbytek se rozmíchá s vodou, odsaje se a vysuší.

Výtěžek: 187 mg.

Teplota tání: 192 – 194 °C.

Příklad 1d

Methylester 3-[5-(S)-(3-methoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

5 K 87,5 mg (0,26 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-(3-methoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoové, 106,2 mg (0,26 mmol) H-Asp(OMe)-Phg-OMe-trifluoracetátu a 35,1 mg (0,26 mmol) hydroxybenzotriazolu v 10 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 35 µl (0,28 mmol) N-ethylmorpholinu a 58 mg (0,28 mmol) DCC. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, vysrážená močovina se odsaje a filtrát se zahustí. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem hydrogensíranu draselného a organická fáze se vysuší a zahustí. Získaný produkt se po vyčištění chromatografuje na silikagelu.

15 Výtěžek: 130 mg.
FAB-MS: 611 (M+H)⁺.

20 Příklad 2

Methylester 3-[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

25 Příklad 2a

Kyselina 3-[5-(S)-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoová

30 K 9 g (41 mol) di-terc.-butylesteru kyseliny pyrouhličité a 9,1 g (29 mmol) hydrochloridu kyseliny 3-[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoové ve 40 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti přikape 6,4 g (56 mmol) N-ethylmorpholinu. Reakční směs se míchá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti, vysrážená sůl se odfiltruje, filtrát se zahustí, smísí se s roztokem hydrogensíranu draselného a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se smíchá s terc.butylmethylesterem a odsaje se.

35 Výtěžek: 5,9 g.
Teplota tání: 174 – 177 °C.

40 Příklad 2b

Methylester 3-[5-(S)-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

45 Ke 300 mg (0,8 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoové, 330 mg (0,8 mmol) H-Asp(OMe)-Phg-OMe-trifluoracetátu a 110 mg (0,8 mmol) hydrobenzotriazolu v 15 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 0,1 ml (0,8 mmol) N-ethylmorpholinu a 180 mg (0,87 mmol) DCC. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, vysrážená močovina se odfiltruje a filtrát se zahustí. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem hydrogensíranu draselného a organická fáze se potom vysuší a zahustí. Získaný produkt se pro vyčištění chromatografuje na silikagelu.

Výtěžek: 490 mg.

Příklad 2c

5

Methylester 3-[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

10

490 mg (0,75 mmol) methylesteru 3-[5-(S)-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu se smísí s 0,7 ml 90% kyseliny trifluorové a 10 ml methylenchloridu. Reakční směs se potom míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, za vysokého vakua se zahustí a získaný zbytek se pro vyčištění chromatografuje na Sephadexu LH20 za pomoci homogenní směsi butanolu, ledové kyseliny octové a vody.

15

Výtěžek: 370 mg (74 %).
Teplota tání: 40 – 45 °C.

Příklad 3

20

Methylester 3-[5-(S)-(3-acetylaminopropyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

25

1,50 g (4,70 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-(3-acetamidopropyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]benzové a 1,92 g (4,70 mmol) L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycin-OMe se rozpustí v 70 ml dimethylformamidu a při teplotě 0 °C se za míchání smísí s 1,07 g (5,17 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu, 0,63 (4,70 mmol) hydroxybenzolu a 0,6 ml (4,70 mmol) N-ethylmorpholinu. Po 24 hodinách se směs přefiltruje a filtrát se ve vakuu zahustí. Získaný zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a na rotační odparce se zahustí. Tento zbytek se chromatografuje na silikagelu (dichlormethan/-methylalkohol 98 : 2 a 95 : 5). Frakce obsahující požadovanou substanci se mrazově vysuší.

30

Výtěžek: 0,65 g (23 % teorie).

Teplota tání: 60 – 75 °C.

35

$(\alpha)_D^{20} = +4,35^\circ$ (c = 0,92, methanol).

FAB-MS = 592,2 (M+H)⁺.

Následující sloučeniny se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladech 1 až 3.

40

Příklad 4

Benzylester [5-(R,S)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-valinu

45

Příklad 5

50

Ethylester [5-(S)-(4-aminobutyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl(OEt)-L-lysinu

Příklad 6

Methylester [5-(4-isopropoxykarbonylaminomethylbenzyliden)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-
acetyl-L-aspartyl(O-iPr)-L-valinu

5

Příklad 7

[5-(4-Methoxykarbonylformamidinobenzyliden)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-
aspartyl-L-fenylglycin

10

Příklad 8

Izoopropylester [5-(S)-(3-dimethoxykarbonylguanidinopropyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-
3-yl]acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

15

Příklad 9

Ethylester [5-(4-ethoxykarbonylformamidinobenzyliden)-1-methyl-2,4-dioxoimidazolidin-3-
yl]acetyl-L-aspartyl(OEt)-L-fenylglycinu

20

Příklad 10

Methylester [5-(R,S)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl-
(OMe)-L-fenylglycinu

25

30

Příklad 11

[5(S)-(4-Methoxykarbonylaminobutyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]propionyl-L-glutamyl-L-
valin

35

Příklad 12

Methylester [5-(4-acetylformamidinobenzyliden)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-
aspartyl(OMe)-L-fenylglycin

40

Příklad 13

Methylester [5-(4-methoxykarbonylformamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-
aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

45

Příklad 14

Methylester [5-(4-aminomethylbenzyliden)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl-
(OtBu)-L-fenylglycinu

50

Příklad 15

Methylester [5-(S)-(4-guanidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu.

5

Příklad 16

- 10 a) [5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycin-terc.-butylester-acetát

15 K suspenzi 1,6 g (4 mmol) H-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycin-terc.-butylester-hydrochloridu, 1,16 g kyseliny [5-(S,R)-4-formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]octové a 540 mg HOBt ve 25 ml dimethylformamidu se přidá při teplotě 0 °C 880 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Potom se vytvořená sraženina odsaje, filtrát se zahustí a získaný zbytek se chromatografuje ve směsi methylenchloridu, methylalkoholu, vody a kyseliny octové 85 : 15 : 2 : 2. Po zahuštění se získaný zbytek mrazově vysuší.

- 20 Výtěžek: 2,29 g.
 $(\alpha)_D^{23} = -0,8^\circ$ (c = 1, methanol).

Příklad 17

25

[5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycin

30 1,2 g [5-(S,R)-(4-formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycin-terc.-butylester-acetátu se rozpustí ve 12 ml 90% vodného roztoku kyseliny trifluoroctové. Tento roztok se nechá stát po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a potom se zahustí. Získaný zbytek se rozdělí mezi vodu a diethylether, nerozpustná substance se odsaje a promyje se diethyletherem.

- 35 Výtěžek: 560 mg.
 $(\alpha)_D^{22} = -9,8^\circ$ (c = 1, methanol).

Příklad 18

40

[5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycin-izopropylester-acetát

45 K suspenzi 3,03 g kyseliny [5-(S,R)-(4-formamidino-benzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-octové, 4,18 g H-L-aspartyl(O-terc.-butyl)-L-fenylglycin-izopropyl-ester-hydrochloridu a 1,4 g HOBt ve 25 ml dimethylformamidu se přidá při teplotě 0 °C 2,29 g dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a po dobu 5 hodin při teplotě místnosti. Potom se odsaje vytvořená sraženina, filtrát se zahustí a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methylalkoholu, vody a kyseliny octové 85 : 15 : 2 : 2. Po zahuštění se zbytek mrazově vysuší.

50

- Výtěžek: 4,9 g.
 $(\alpha)_D^{22} = -0,4^\circ$ (c = 1, methanol).

Příklad 19

5 [5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl-2,4-dioximidazolidin-3-yl)]acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycin-diizopropylester-acetát

K suspenzi 580,6 mg kyseliny [5-(S,R)-(4-formamidino-benzyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]-octové, 773,8 mg H-L-aspartyl-L-fenylglycin-diizopropyl-ester-hydrochloridu a 270 mg HOBt ve 25 ml dimethylformamidu se přidá při teplotě 0 °C 440 mg dicyklohexylkarbodiimidu.
10 Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a po dobu 5 hodin při teplotě místnosti. Potom se odsaje vytvořená sraženina, filtrát se zahustí a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methylalkoholu, vody a kyseliny octové 85 : 15 : 2 : 2. Po zahuštění se zbytek mrazově vysuší.

15 Výtěžek: 1,04 g.
(α)_D²⁴ = -4,0° (c = 1, methanol).

Příklad 20

20 Methylester 3-[5-(S)-(3-/1-acetoxyethoxy-karbonyl-amino/-propyl)-2,4-dioximisazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

a) Kyselina 3-[5-(S)-(3-/1-acetoxyethoxy-karbonyl-amino/propyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]benzoová
25

2,50 g (7,97 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-3-aminopropyl]-2,4-dioximidazolidin-3-yl]benzoové a 2,15 g (7,97 mmol) (1-acetoxyethyl)-(p-nitrofenyl)-karbonátu se rozpustí v 50 ml dimethylformamidu, smísí se se 3,33 ml (24 mmol) triethylaminu a míchá se po dobu 3 hodin při teplotě
30 místnosti. Potom se směs ve vakuu zahustí a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (dichlormethan/methylalkohol/ledová kyselina octová).

Výtěžek: 1,95 g (60 % teorie),
olejovitá látka.

35 b) Methylester 3-[5-(S)-(3-/1-acetoxyethoxy-karbonyl-amino/-propyl)-2,4-dioximisazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycinu

0,42 g (1,013 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-(3-/1-acetoxyethoxy-karbonyl-amino/-propyl)-2,4-dioximidazolidin-3-yl]benzoové a 0,42 g (1,03 mmol) L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycin-OMe-trifluoracetátu se rozpustí v 15 ml dimethylformamidu a při teplotě 0 °C se za míchání smísí
40 s 0,23 g (1,13 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu, 0,14 g (1,03 mmol) hydroxybenzotriazolu a 0,13 ml (1,03 mmol) N-ethylmorpholinu. Po 24 hodinách se směs přefiltruje a filtrát se ve vakuu zahustí. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, promyje se nasyceným
45 roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a na rotační odparce se zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (dichlormethan/methylalkohol 95 : 5). Frakce, obsahující substanci, se zahustí ve vakuu.

Výtěžek: 0,22 g (32 % teorie).
50 Teplota tání: 60 – 66 °C.
(α)_D²⁰ = +21,58° (c = 0,695, methanol)
FAB-MS: 684,2 (M+H)⁺.

Příklad 21

3-[5-(S)-(3-Benzoyloxykarbonylamino-propyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycin

FAB-MS: 676,4 (M+H)⁺.

Příklad 22

3-[5-(S)-(3-Acetylamino-propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycin

FAB-MS: 568,2 (M+H)⁺.

Příklad 23

Diizopropylester 3-[5-(S)-(3-acetylamino-propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycinu

FAB-MS: 652,3 (M+H)⁺.

Příklad 24

Diizopropylester 3-[5-(S)-(guanidinomethyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycinu

FAB-MS: 624,2 (M+H)⁺.

Příklad 25

Diizopropylester 3-[5-(S)-(methoxykarbonylguanidinomethyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycinu.

FAB-MS: 682,3 (M+H)⁺.

Příklad A

Emulze se 3 mg účinné látky pro 5 ml se může vyrobit podle následující receptury:

Účinná látka	0,06 g
neutrální olej	q.s.
natriumkarboxymethylcelulóza	0,6 g
polyoxyethylenstearát	q.s.
čistý glycerol	0,6 až 2 g
aromatické látky	q.s.
voda (demineralizovaná nebo destilovaná)	do 100 ml.

Příklad B

Tablety se mohou vyrobit podle následující receptury:

5	Účinná látka	2 mg
	laktóza	60 mg
	kukuřičný škrob	30 mg
	rozpustný škrob	4 mg
	stearát hořečnatý	<u>4 mg</u>
10		100 mg

Příklad C

- 15 Pro výrobu měkkých želatinových kapslí s 5 mg účinné látky pro jednu kapsli je vhodné následující složení:

	Účinná látka	5 mg
	směs triglyceridů s kokosového oleje	<u>150 mg</u>
20		155 mg

Příklad D

- 25 Pro výrobu draže je vhodné následující složení:

	Účinná látka	3 mg
	kukuřičný škrob	100 mg
	laktóza	55 mg
30	hydrogenfosforečnan vápenatý	30 mg
	rozpustný škrob	3 mg
	stearát hořečnatý	5 mg
	koloidní kyselina křemičitá	<u>4 mg</u>
35		200 mg

Příklad E

Draže, obsahující účinnou látku podle vynálezu a jinou terapeuticky účinnou látku:

40	účinná látka	6 mg
	propanolol	40 mg
	mléčný cukr	90 mg
	kukuřičný škrob	90 mg
45	hydrogenfosforečnan vápenatý	34 mg
	rozpustný škrob	3 mg
	stearát hořečnatý	3 mg
	koloidní kyselina křemičitá	<u>4 mg</u>
50		270 mg

Příklad F

Dražé, obsahující účinnou látku podle vynálezu a jinou terapeuticky účinnou látku:

5	účinná látka	5 mg
	pirindol	5 mg
	mléčný cukr	60 mg
	kukuřičný škrob	90 mg
	hydrogenfosforečnan vápenatý	30 mg
10	rozpuštný škrob	3 mg
	stearát hořečnatý	3 mg
	koloidní kyselina křemičitá	<u>4 mg</u>
		200 mg

15

Příklad G

Kapsle, obsahující účinnou látku podle vynálezu a jinou terapeuticky účinnou látku:

20	účinná látka	5 mg
	nicergolin	5 mg
	kukuřičný škrob	<u>185 mg</u>
		195 mg

25

Příklad H

Injekční roztok s 1 mg účinné látky pro ml je možno vyrobit podle následující receptury:

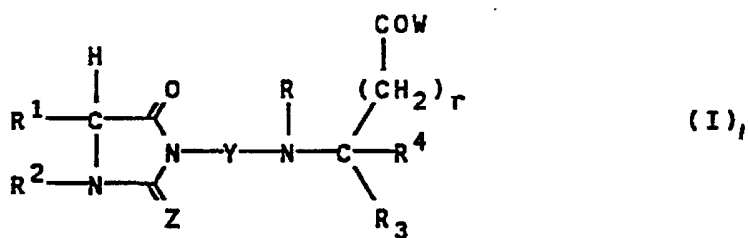
30	účinná látka	1,0 mg
	polyethylenglykol 400	0,3 mg
	chlorid sodný	2,7 mg
	voda pro injekce	do 1 ml.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

40

1. Deriváty imidazolidinu obecného vzorce I



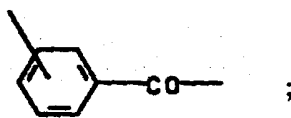
45

ve kterém

Y značí skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, přičemž

m značí celé číslo 1 až 4,

5 nebo skupinu



10 r značí číslo 0 až 3;

Z značí kyslíkový atom nebo atom síry;

15 W značí alkoxy skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxyly;

R značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy;

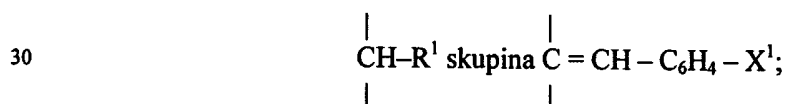
20 R¹ značí skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, přičemž

n značí celé číslo 1 až 6,
dále skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$, nebo
skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$, přičemž

25 p značí číslo 1 až 3 a

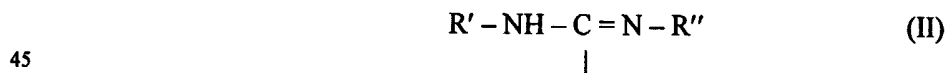
q značí číslo 0 až 2,

přičemž ale také může být namísto skupiny



přičemž

35 X značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkylkarboxylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy v alkylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, aryloxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu, arylalkoxykarbonylovou skupinu se 6 až 40 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, aminoskupinu nebo skupinu vzorce II

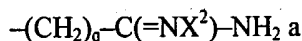


přičemž

50 R' a R'' nezávisle na sobě značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylkarbonyloxyalkoxy-

karbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy v alkyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, aryloxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu, arylalkoxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo aminoskupinu;

X^1 značí skupinu $-(CH_2)_q-NH-X$ nebo skupinu



X^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxyskupinou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy v alkyly a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, aryloxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu, arylalkoxykarbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nebo aminoskupinu;

R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy;

R^3 značí vodíkový atom nebo fenylovou skupinu a

R^4 značí vodíkový atom, skupinu $-COOR^5$, $-CO-N(CH_3)-R^5$ nebo $-CO-NH-R^5$, přičemž

R^5 značí vodíkový atom, nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou nebo několikrát substituovaná stejnými nebo různými zbytky, vybranými ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, aminoalkylaminokarbonylovou skupinu se 2 až 14 uhlíkovými atomy v alkyly, fenylalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy v alkoxyly, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkoxyly, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atom halogenu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo skupinu R^6 , přičemž

R^6 značí fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, přičemž fenylový zbytek může být popřípadě jednou nebo několikrát substituován stejnými nebo různými zbytky ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, atom halogenu, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu, nebo značí zbytek R^7 nebo $-COR^7$, přičemž

R^7 značí skupinu $-NR^8R^9$, $-OR^8$, $-SR^8$, aminokyselinový postranní řetězec, nebo zbytek přírodní nebo nepřírodní aminokyseliny ze skupiny zahrnující Aad, Abu, gama-Abu, ABz, 2ABz, ϵ -Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β -Aib, Ala, β -Ala, 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, Damp, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guy, 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, β -Lys, 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, β -Thi, Thr, Thy, Thx, Thia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Tia, kyselinu 2,2-difenylaminooctovou, kyselinu 2-(p-tolyl)-2-fenylaminooctovou a kyselinu 2-(p-chlorfenyl)aminooctovou, nebo zbytek dipeptidu, odvozený od uvedených aminokyselin, jakož i jejich alkylestery s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkyly nebo benzylestery

a nesubstituované amidy nebo omega-aminoalkylamidy se 2 až 8 uhlíkovými atomy v alkylu, přičemž volné funkční skupiny mohou být popřípadě chráněné ochrannými skupinami, obvyklými v chemii peptidů, vybranými ze skupiny zahrnující Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msg, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, terc.-butyl, OBzl, ONbz, OMBzl, Bzl, Mob, Pic, Trt, NO₂ a Mtr,

přičemž

R⁸ značí vodíkový atom, alkylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy, fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkylu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkoxy, fenyalkarbonylovou skupinu, fenyalkylkarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, fenyalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkoxy, přičemž alkylové skupiny mohou být popřípadě substituované aminoskupinou, nebo značí zbytek přírodní nebo nepřírodní aminokyseliny nebo dipeptidu uvedených ve významu R⁷, a

R⁹ značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu,

a jejich fyziologicky přijatelné soli, přičemž jsou vyloučené deriváty imidazolidinu obecného vzorce I, ve kterém současně

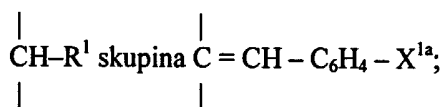
r značí číslo 1,

W značí terc.-butoxyskupinu,

R značí vodíkový atom,

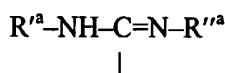
R¹ značí skupinu -(CH₂)_k-NH-X^a, přičemž

k značí celé číslo 3 až 5,
dále skupinu -CH₂-C₆H₄-NH-X^a, nebo
skupinu -CH₂-C₆H₄-C(=NX)-NH₂, přičemž X má výše uvedený význam,
nebo také může být namísto skupiny



přičemž

X^a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce



ve kterém R^{1b} a R^{1a} značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy.

X^{1a} má význam zbytku X^a nebo značí skupinu -C(=NH)-NH₂,

a rovněž jsou vyloučené deriváty imidazolidinonu obecného vzorce I, ve kterém současně

Y značí skupinu $-\text{CH}_2\text{CO}-$,

r značí číslo 1,

Z značí kyslíkový atom,

W značí benzyloxyskupinu,

10 R, R^2 a R^3 značí vodíkový atom,

R^4 značí skupinu $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^5$ a

15 R^1 značí skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{X}^b$, přičemž

n značí číslo 3 nebo 4 a

X^b značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce



ve kterém R^b a $\text{R}^{\prime\prime b}$ značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy.

25

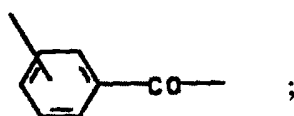
2. Deriváty imidazolidinu podle nároku 1 obecného vzorce I,

ve kterém

30 Y značí skupinu $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$, přičemž

m značí číslo 1 nebo 2,
nebo značí skupinu

35



r značí číslo 1;

40 Z značí atom kyslíku nebo síry;

W značí alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, obzvláště methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo

2-propyloxyskupinu;

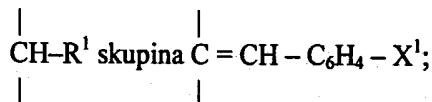
45

R značí vodíkový atom;

R^1 značí skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{X}$, přičemž

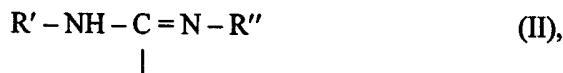
50 n značí celé číslo 1 až 6,

dále skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-\text{X}$, nebo
 skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{NX}^2)-\text{NH}_2$, přičemž
 q značí číslo 0 nebo 1;
 přičemž ale také může být namísto skupiny



přičemž

X značí alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly,
 alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, arylalkoxy-
 karbonylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými
 atomy v alkoxyly, nebo skupinu vzorce II



přičemž

R' a R'' nezávisle na sobě značí vodíkový atom, alkoxykarbonylovou skupinu
 s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly, nebo arylalkoxykarbonylovou skupinu se
 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkoxyly;

X¹ značí skupinu $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-\text{X}$ nebo skupinu $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{NX}^2)-\text{NH}_2$, přičemž

q značí číslo 0 nebo 1 a

X² značí vodíkový atom, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,
 alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo arylalkoxykarbo-
 nylovou skupinu se 6 až 14 uhlíkovými atomy v arylu a s 1 až 6 uhlíkovými atomy
 v alkoxyly;

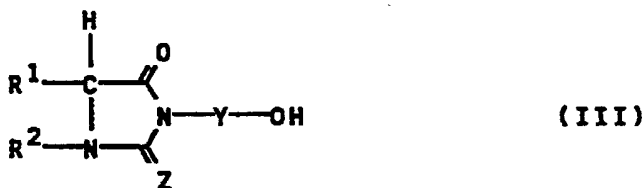
R² značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu;

R³ značí vodíkový atom a

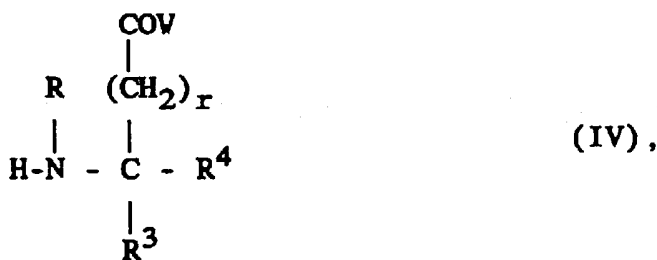
R⁴ značí skupinu $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^5$, přičemž

$-\text{NH}-\text{R}^5$ značí zbytek aminokyseliny ze skupiny zahrnující Aad, Abu, gama-Abu, ABz,
 2ABz, ϵ -Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β -Aib, Ala, β -Ala, 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, Damp, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly,
 Guy, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer,
 hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile Ise, Iva, Kyn, Lant, Icn, Leu, Lsg, Lys, β -Lys,
 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, β -Thi, Thr, Thy,
 Thx, Thia, Tle, Tly, Trp. Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Tia, kyselinu 2,2-di-
 fenylaminooctovou, kyselinu 2-(p-tolyl)-2-fenylaminooctovou a kyselinu 2-(p-chlor-
 fenyl)aminooctovou, její omega-aminoalkylamid se 2 až 8 uhlíkovými atomy v alkylu
 nebo její alkylester s 1 až 8 uhlíkovými atomy v alkylu nebo její benzylester.

3. Deriváty imidazolidinu podle nároku 2 obecného vzorce I, ve kterém je α -aminokyselinovým zbytkem ve významu skupiny $-\text{NH}-\text{R}^5$ zbytek valinu, lysinu, fenylalaninu, fenylglycinu nebo 4-chlorfenylglycinu.
4. Deriváty imidazolidinu podle nároku 2 obecného vzorce I, ve kterém omega-aminalkylamid se 2 až 8 uhlíkovými atomy značí 4-aminobutylamid.
5. Způsob výroby derivátů imidazolidinu obecného vzorce I podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se provádí fragmentová kondenzace sloučeniny obecného vzorce III



- 15 se sloučeninou obecného vzorce IV



- 20 přičemž substituenty R, R¹ až R⁴ a r, Y, Z a W mají výše uvedený význam.

6. Deriváty imidazolidinu obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 jako inhibitor agregace trombocytů, metastázování karcinomových buněk, jakož i vazby osteoclastů na povrch kostí.
- 25 7. Farmaceutický prostředek pro inhibici agregace trombocytů, metastázování karcinomových buněk, jakož i vazby osteoclastů na povrch kostí.
- v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje jeden nebo několik derivátů imidazolidinu obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo jejich fyziologicky přijatelné soli společně s farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami.

Konec dokumentu