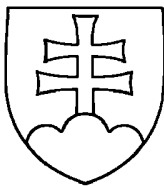


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 17.10.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/138 820
(32) Dátum priority: 15.10.93
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 05.03.97
(86) Číslo PCT: PCT/US94/12135, 17.10.94

(21) Číslo dokumentu:

477-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 38/07

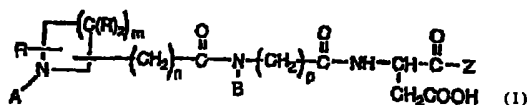
(71) Prihlasovateľ: Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc., Collegeville, PA, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Klein Scott L., Mont Clare, PA, US;
Molino Bruce F., Harfleid, PA, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Antitrombotické azacykloalkylalkanoylpeptidy a -pseudopeptidy**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde všeobecné symboly majú význam uvedený v opisnej časti, sú účinnými látkami pri predchádzaní trombotických stavov a možno ich použiť v tomto zmysle, ako aj ich soli s farmaceuticky vhodnými opačnými aniónmi vo forme vhodných farmaceutických prípravkov.



ANTITROMBOTICKÉ AZACYKLOALKYLALKANOYLPEPTIDY A -PSEUDOPEPTIDY

Táto prihláška je čiastočným pokračovaním americkej patentovej prihlášky 08/138.820 z 15.10.1993.

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka látok s antitrombotickou účinnosťou. Obzvlášť sa potom týka azacykloalkylalkanoylpeptidov a -pseudopeptidov, ktoré bránia zhlukovaniu krvných doštičiek a tvorbe trombov u cicavcov, a ktoré sú preto použiteľné pri prevencii i liečení trombotických stavov v súvislosti s ochoreniami, ako je infarkt myokardu, mŕtvicový záchvat, periférálne artériové ochorenia a roztrúsená intravaskulárna koagulácia.

Hemostáza, teda biochémia krvnej zrážanlivosti, je mimoriadne zložitý komplex, kedy normálny krvný obeh a telové tkanivo spontánnym spôsobom zastavujú krvácanie poškodených krvných obehov. Účinná hemostáza zahrňuje spoločnú účinnosť faktorov vaskulárnych, doštičkových i plazmy, ako i kontrolných mechanizmov, aby sa predišlo nadmernému krvácaniu. Nedostatok, zlyhanie alebo nadmernosť ktorejkoľvek z týchto zložiek môže viesť k hemoragickým alebo trombotickým dôsledkom.

Zhlukovanie krvných doštičiek, ich rozptýlenie a sústredenie na extracelulárnych podkladoch sú hlavnými príčinami tvorby trombov. Tieto príhody sú sprostredkované skupinou adhezívnych glykoproteínov, napríklad fibrinogénu, fibronektínu a faktora von Willebranda. Fibrinogén je kofaktorom zhlukovania krvných doštičiek, zatiaľ čo fibronektín podporuje usadzovanie krvných doštičiek i reakciu ich rozptýlenia, faktor von Willebranda je dôležitý z hľadiska naviazania krvných doštičiek i ich rozptýlenia do subendoteliálnych matric. Väzobné miesta pre fibrinogén, fibronektín a faktor von Willebranda sú umiestnené na proteínovom komplexe membrány krvných doštičiek, čo je známe pod označením IIb/IIIa.

Adhezívne glykoproteíny, ako je fibrinogén, sa neviažu na

- normálne zvýšené krvné doštičky. Ale ak je krvná doštička aktivovaná agonistickým činidlom, ako je trombín alebo difosfát adenosínu, potom sa tvar doštičky zmení, snáď za tvorby väzobného miesta GPIIb/IIIa, ktoré je prístupné fibrinogénu. Zlúčeniny, spadajúce do rozsahu tohto vynálezu, blokujú fibrinogénové receptory, takže znemožňujú zhlukovanie krvných doštičiek s následnou tvorbou trombov, a pokiaľ sa podávajú vo forme farmaceutických prípravkov s obsahom takýchto látok, potom sú
- použiteľné pri prevencii i liečení trombogenických ochorení, ako je infarkt myokardu, mŕtvicový záchvat, periférálne artériové
 - ochorenie a rozptýlená intravaskulárna koagulácia.

Doterajší stav techniky

Bolo už zistené, že prítomnosť Arg-Gly-Asp(RGD) je nevyhnutná vo fibrinogéne, fibronektíne a faktore von Willebranda pri ich interakciách s receptormi bunecného povrchu (pozri Ruoslahti E., Pierschbacher, Cell, 44, 517 - 518, 1986). Zdá sa, že ďalšie dve iné sekvencie aminokyselín majú svoju funkciu pri napájaní krvných doštičiek, totiž hlavne sekvencie Gly-Pro-Arg a dodekapeptid His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp--Val. Ukázalo sa, že malé syntetické peptidy obsahujúce RGD alebo dodekapeptid sa viažu na receptory GPIIb/IIIa, a tým inhibujú naviazanie fibrinogénu, fibronektínu a faktora von Willebranda, ako i inhibujú vôbec zhlukovanie aktivovaných krvných doštičiek, pozri Plow a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 8057 - 8061, 1985, Ruggeri a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 5708 - 5712, Ginsberg a spol., J. Biol. Chem. 260, 3931 - 3936 (1985) a Gartner a spol., J. Biol. Chem. 260, 11.891 - 894, 1987).

Bolo publikované, že indolylové deriváty, obsahujúce guanidínoalkanoyl- a guanidínoalkenoyl-asparagínové časti, sú inhibítory zhlukovania krvných doštičiek, pozri Tjoeng a spol., americký patentový spis 5 037 808 a 4 879 313.

Americký patentový spis 4 992 463 (Tjoeng a spol.) z 12.2.1991 uvádza genericky, že sa séria aryl- a aralkyl-guanidínoalkylpeptidov ako mimetických zlúčenín vyznačuje účinnosťou pri inhibovaní zhlukovania krvných doštičiek

a popisuje špecificky série mono- a dimetoxifyfenylpeptidomimetických zlúčenín a bifenylylalkylpeptidomimetických zlúčenín.

Americký patentový spis 4 857 508 (Adams a spol.), 15.8.1989, uvádza genericky, že séria guanidínoalkylpeptidových derivátov obsahujúcich koncové aralkylsubstituenty sa vyznačuje účinnosťou pri inhibovaní zhlukovania krvných doštičiek a uvádza špecificky sériu O-metyltirozínových, bifenylových a naftylových derivátov, obsahujúcich koncové amidické funkcie.

- Haverstick, D. M. a spol. uvádza v Blood 68, č. 4, 946 - 952 (1986), že určitý počet syntetických peptidov, počítajúc do
- toho Arg-Gly-Asp-Ser a Gly-Arg-Gly-Asp-Ser, je schopný inhibovať zhlukovanie krvných doštičiek, indukované trombínom.

Plow, E. F. a spol. v Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 3711 - 3715 (1982) popisuje, že tetrapeptid glycyl-L-propyl-L-arginyl-L-prolín inhibuje viazanie fibrinogénu a ľudskej krvnej doštičky.

Francúzska prihláška 86/17507, 15.12.1986 uvádza, že tetra-, penta- a hexapeptidové deriváty, obsahujúce zostavu -Arg- Gly- Asp- sú vhodné ako antitrombotické prípravky.

Americký patentový spis 4 683 291 (Zimmermann a spol.), 28.7.1987, uvádza, že séria peptidov so šiestimi až štyridsiatimi aminokyselinami s obsahom sekvencie -Arg-Gly-Asp- sú inhibítory zhlukovania krvných doštičiek.

- Európska patentová prihláška 0 319 506 zo 7.6.1989 uvádza,
- že séria tetra-, penta- a hexapeptidových derivátov s obsahom sekvencie -Arg-Gly-Asp- patrí rovnako do skupiny inhibítorov
- zhlukovania krvných doštičiek.

Analógy cyklických peptidov, obsahujúce časticu Gly-Asp- sú uvádzané ako fibrinogénne receptory a ich antagonisty v americkom patentovom spise 5 023 233.

Peptidy a pseudopeptidy, obsahujúce amino-, guanidíno-, imidazolyl- a/alebo amidinoalkanoyl a -alkenylové časti sú uvádzané ako antitrombotické činidlá v amerických patentových prihláškach 07/677 006, 07/534 385 a 07 460 777 z 28.3.1991, 7.6.1990 a 4.1.1990, ako i v americkom patentovom spise 4 952 562 a v medzinárodnej prihláške PCT/US90/05448 z 26.9.1990, vo všetkých prípadoch menom súčasných autorov.

Peptidy a pseudopeptidy, obsahujúce amino- a guanidínoalkyl- a alkenylbenzoylové, fenylalkanoylové a fenylalkenoylové časti sú uvádzané ako antitrombické činidlá v americkej patentovej prihláške 07 475 043 z 5.2.1990 a v medzinárodnej prihláške PCT/US91/02471 z 11.4.1990, zverejnené formou medzinárodnej prihlášky WO 92/13117 z 29.10.1992 tých istých autorov.

Alkanoyl- a substituované alkanoylazacykloalkylformyl-deriváty kyseliny asparágovej sú popisované ako inhibítory zhlukovania krvných doštičiek v americkom patentovom spise 5 053 392 z 1.12.1989 tých istých pôvodcov.

N-substituované azacykloalkylkarbonylcyklické deriváty kyseliny aminoacylasparágovej sú oznamované ako antitrombické činidlá v americkom patentovom spise 5 064 014 z 5.4.1990 tých istých autorov. Ako antitrombotické činidlá sú uvádzané i deriváty kyseliny azacykloalkylformylglycylasparágovej, pozri americký patentový spis 5 051 405 z 10.10.1989 tých istých autorov.

Európska patentová prihláška 0479 481 z 8.4.1992 popisuje azacykloalkylalkanoylglycylasparagylaminokyseliny ako antagonis-tov receptora fibrinogénu.

V európskej patentovej prihláške 0478 362 z 1.4.1992 sú popisované ako antagonisty receptora fibrinogénu azacykloalkyl-alkanoylpeptidyl- β -alaníny.

Tento vynález sa týka azacykloalkylalkanoylpeptidov a pseudopeptidov, ktoré inhibujú zhlukovanie krvných doštičiek, a tým i predchádzajú tvorbe trombov.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka azacykloalkylalkanoylpeptidov a -pseudopeptidov, ktoré inhibujú zhlukovanie krvných doštičiek, a tým i predchádzajú tvorbe trombov.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu zodpovedajú všeobecnému vzorcu I

heterocyklylalkylovú, prípadne substituovanú, skupinu OR^1 alebo NR^1R^2 , kde R^1 a R^2 znamenajú vzájomne nezávisle vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, alkylarylovú, aralkylovú alebo alkylaralkylovú a r znamená nulu alebo 1,

R znamená vodík, skupinu alkylovú, arylovú alebo aralkylovú,

m znamená celé číslo od 1 do 5,

n znamená nulu až 6, a

p znamená 1 až 4,

alebo to sú ich zodpovedajúce farmaceuticky vhodné soli.

Ďalej sa potom vynález týka farmaceutických prípravkov s obsahom takých látok, spôsobu prevencie i liečenia trombózy u cicavcov, ktorí potrebujú takúto terapiu, čo závisí od podávania uvedených zlúčenín alebo zodpovedajúcich farmaceutických prípravkov.

Výsledky vynálezu sa javia v zreteľne lepšej a predĺženej antitrombotickej účinnosti zlúčenín vyššie uvedeného všeobecného vzorca I, ako to bolo pozorované pri ich orálnom podávaní.

Výrazy, ako boli uvedené tu vyššie a ako budú nasledovať v ďalšom popise, majú tieto ďalej uvedené významy, ak nie je vyslovene uvedené inak:

Amidino znamená skupinu vzorca $-C=NH$



pokiaľ je táto skupina substituovaná, teda N-substituovaná na jednom z dusíkových atómov alebo na oboch, potom substituentom môže byť skupina alebo viacero skupín, ako je alkylová, cykloalkylová, cykloalkylalkylová, alkylcykloalkylová, alkylcykloalkylalkylová, arylová alebo aralkylová.

Výraz "alkylová skupina" znamená alifatickú uhľovodíkovú skupinu, priamu alebo vetvenú s jedným až asi 20 atómami uhlíka, výraz vetvenie znamená, že na priamy alkylový reťazec je

naviazaná nižšia alkylová skupina, ako je metylová, etylová či propylová. Výhodnými priamymi alebo vetvenými alkylovými skupinami sú skupiny nižšie, teda s jedným až asi desiatimi atómami uhlíka, najvýhodnejšie s jedným až asi šiestimi.

Výraz "cykloalkylová skupina" znamená nasýtenú karbocyklickú skupinu s jedným či viacerými kruhmi a s asi troma až asi desiatimi atómami uhlíka. Ako výhodné cykloalkylové skupiny možno uviesť skupiny cyklopropylovú, cyklobutylovú, cyklopentylovú, cyklohexylovú, cykloheptylovú a dekahydronaftylovú.

"Cykloalkylalkylová skupina" znamená alkylovú skupinu, substituovanú cykloalkylovú skupinu s tým, že výhodné skupiny tohto typu zahŕňujú skupinu cyklopentylmetylovú, cyklohexylmetylovú, cyklohexyletylovú, dekahydronaft-1-yl-metylovú a dekahydronaft-2-ylmetylovú.

"Alkylcykloalkylová skupina" znamená cykloalkylovú skupinu, substituovanú alkylovým zvyškom. Ako príklady možno uviesť skupinu 1-, 2-, 3-, alebo 4-metyl či -etylcyklohexylovú.

"Alkylcykloalkylalkylová skupina" znamená alkylovú skupinu, substituovanú alkylcykloalkylovým zvyškom, a ako príklady možno uviesť skupinu 1-, 2-, 3- alebo 4-metyl- či -etylcyklohexylmetylovú alebo 1-, 2-, 3- alebo 4-metyl- či etylcyklohexyletylovú.

"Azacykloalkán" znamená nasýtený alifatický kruh, obsahujúci atóm dusíka. Výhodným typom je kruh pyrrolidínový alebo piperidínový.

Medzi "prírodné α -aminokyseliny" patrí glycín, alanín, valín, leucín, izoleucín, threonín, fenylalanín, tyrozín, tryptofán, cysteín, metionín, prolín, hydroxyprolín, kyseliny asparágová, asparagín, glutamín, kyselina glutamová, histidín, arginín, ornitín a lyzín.

"Bočný reťazec na α -uhlíku prírodnej α -aminokyseliny" znamená substituujúcu časticu na α -uhlíku prírodnej α -aminokyseliny. Príklady zahŕňujú skupiny izopropylovú, metylovú a karboxymetylovú pre valín, alanín a kyselinu asparágovú v tom-ktorom prípade.

Výrazom "aryl" sa mieni skupina fenylová alebo naftylová. Pokiaľ je substituovaná, potom jedným či viacerými substituentmi

a tie môžu byť totožné alebo rôzne. Výpočet zahrňuje skupiny alkylové, alkenylové, alkinylové, arylové, aralkylové, hydroxylové, alkoxylové, aryloxylové, aralkoxylové, hydroxyalkylové, acylové, formylovú, karboxylovú, alkanoylové, aroylové, halogény, nitroskupinu, ďalej skupinu trihalogénmetyllovú, kyánovú, alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové, aralkoxykarbonylové, acylaminoskupiny, aroylaminoskupiny, skupinu karbamoylovú, alkylkarbamoylovú, dialkylkarbamoylovú, arylkarbamoylovú, aralkylkarbamoylovú, alkylsulfonylové, alkylsulfinylové, arylsulfonylové, arylsulfinylové, aralkylsulfonylové, aralkylsulfinylové alebo vzorca $-NR_aR_b$, kde R_a a R_b znamenajú vzájomne nezávisle vodík, skupinu alkylovú, arylovú či aralkylovú.

Výraz "aralkylová skupina" znamená akúkoľvek alkylovú skupinu, substituovanú arylovým zvyškom. Medzi výhodné skupiny tohto typu patria skupiny benzylová, naft-1-ylmetylová, naft-2-ylmetylová a fenetylová.

Substituovanou aralkylovou skupinou je mienená aralkylová skupina substituovaná na arylovej časti jedným či viacerými substituentmi bežnými na arylových častiach.

"Skupina heterocyklylová" je štvor- až asi pätnásťčlenný monocyklický či multicyklický kruhový systém, kde jeden či viacero z atómov v cykle je iný ako uhlík, napríklad teda dusík, kyslík alebo síra. Za výhodné heterocyklylové skupiny možno označiť skupiny pyridylovú, pyrimidylovú a pyrolidylovú.

"Substituovaná heterocyklylová skupina" znamená heterocyklylovú skupinu s jedným či viacerými substituentmi na arylovej časti.

"Skupina heterocyklylalkylová" a "substituovaná heterocyklylalkylová" znamená alkylovú skupinu, ktorá je substituovaná heterocyklylom a prípadne substituovanú heterocyklylovú skupinu.

Výhodnú skupinu zlúčenín podľa tohto vynálezu tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde F znamená vodík, skupinu alkylovú, hydroxymetylovú, 1-hydroxyetylovú, merkaptometylovú, 2-metylthioetylovú, karboxymetylovú, 2-karboxyetylovú, 4-amino-butylovú, 3-guanidínopropylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú,

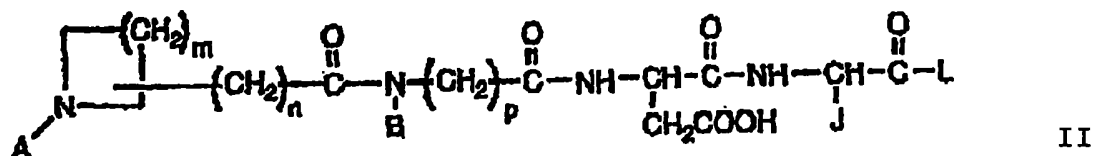
prípadne substituovanú, aralkylovú, prípadne substituovanú, heterocyklylovú, prípadne substituovanú, heterocyklylalkylovú, prípadne substituovanú, alebo F spolu s E tvoria štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný azacykloalkánový kruh, pri obmedzení, že heterocyklylalkylová skupina nie je skupinou indol-3-metylovou.

Výhodnejšiu skupinu zlúčenín podľa tohto vynálezu z výhodných látok všeobecného vzorca I tvoria tie, kde F znamená vodík, skupinu alkylovú, hydroxymetylovú, 1-hydroxyetylovú, merkaptometylovú, 2-metyltioetylovú, karboxymetylovú, 2-karboxyetylovú, 4-aminobutylovú, 3-guanidínopropylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, prípadne substituovanú, aralkylovú, prípadne substituovanú, alebo spolu s E štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný azacykloalkánový kruh.

A ešte výhodnejšiu skupinu tvoria látky podľa tohto vynálezu v zmysle výhodných zlúčenín všeobecného vzorca I, kde Z znamená vodík, skupinu alkylovú, hydroxymetylovú, 1-hydroxyetylovú, merkaptometylovú, 2-metyltioetylovú, karboxymetylovú, 2-karboxyetylovú, 4-aminobutylovú, 3-guanidínopropylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú alebo spolu s časťou E tvorí štvor-, päť-, šesť alebo sedemčlenný azacykloalkánový kruh.

A najvýhodnejšiu skupinu predstavujú látky z prv popísaných zlúčenín, kde B znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú alebo alkylcykloalkylalkylovú.

Špeciálne vyhotovenie podľa tohto vynálezu je dané všeobecným vzorcom II



kde

A znamená vodík alebo amidínovú skupinu,

- B znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylaalkylovú, arylovú, aralkylovú, alkylarylovú alebo alkylaralkylovú,
- J znamená vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, substituovanú arylovú, aralkylovú, substituovanú aralkylovú,
- L znamená skupinu OR^1 alebo NR^1R^2 , kde R^1 a R^2 vzájomne nezávisle znamenajú vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, aralkylovú, alkylarylovú alebo alkylaralkylovú,
- m znamená 1 až 5
- n znamená 2 až 6 a
- p znamená 1 alebo 2.

To isté sa týka zodpovedajúcich farmaceuticky vhodných solí.

Výhodnejšie špeciálne vyhotovenie podľa tohto vynálezu je dané zlúčeninami, kde

- A znamená vodík,
- B znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú,
- J znamená vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú alebo alkylcykloalkylalkylovú,
- m znamená 3 a
- n znamená 3 alebo 4.

Najvýhodnejšie vyhotovenie podľa tohto vynálezu je dané zlúčeninami popísaného všeobecného vzorca, kde

- A znamená vodík,
- B znamená alkylovú skupinu,
- J znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylovú,

R¹ a R² znamenajú vzájomne nezávisle vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú a alkylcykloalkylalkylovú,

m znamená 3

n znamená 3 alebo 4, a

p znamená 1.

Ako reprezentatívne príklady výhodných zlúčenín podľa tohto možno uviesť tieto ďalšie látky:

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}-valín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}-D-valín,

N-{N-{N-[3-(piperidín-4-yl)-propanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}-valín,

N-{N-{N-[5-(piperidín-4-yl)-pentanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}-valín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}-L- α -cyklohexylglycín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}- β -cyklohexylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}-norleucín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}-L- α -(2,2-dimetyl)-prop-3-yl}-glycín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-asparaginylyl}-L- β -dekahydronaft-1-yl-alanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- α -(2-cyklohexyletyl)-glycín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-fenylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- β -naft-1-ylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- β -naft-2-ylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- β -cyklohexylalanylamid,

etylester N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- β -cyklohexylalanínu,

2-cyklohexyl-N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl
glucyl}-asparaginylyl}-etylamin,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- β -cis-dekahydronaft-2-ylalanín,

kyselina 3-adamant-1-ylpropyl-N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-
butanoyl]-N-etylglucyl}-asparagínová,

kyselina N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}- α -aminocyklohexánkarboxylová,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}- β -cyklohexyl-D-alanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}- β -dekahydronaft-1-ylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}

asparaginylyl)-β-cyklohexylalanyletylamid,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-cyklooktylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-α-cyklohexylmetyletanolamín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-cyklohexylmetylalanylamid,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-adamant-1-ylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-(1,2,3,4)-tetrahydronaft-5-ylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-(4-cyklohexyl)-cyklohexylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-cykloheptylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-cyklooktylalanylamid,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-α-cyklohexylpropylglycín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-cyklooktylmetylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-cyklopentaalanín, a

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl)-β-cyklohexylmetylalanín vo forme etylesteru,

ako i ich zodpovedajúce farmaceuticky vhodné soli.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu obsahujú asymetrické centrá a tieto asymetrické centrá môžu byť nezávisle v polohe konfigurácie R alebo S. Vynález zahrňuje individuálne stereoizoméry i ich zmesi.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu používať vo forme voľných báz alebo vo forme farmaceuticky vhodných solí týchto báz. Všetky takéto formy spadajú do rozsahu tohto vynálezu.

Pokiaľ je zlúčenina podľa tohto vynálezu substituovaná bázičkou časticou, možno pripraviť adičnú soľ kyseliny, ktorá je jednoducho a pohodlne na použitie. V praxi to znamená použiť soli v prevažnej miere z voľných bázičkových foriem. Kyseliny, ktoré možno použiť na prípravu solí, zahrňujú s výhodou tie, ktoré v kombinácii s voľnou bázou predstavujú farmaceuticky prijateľnú formu soli, to znamená, že anión takejto soli je netoxický voči organizmu cicavca vo farmaceuticky podávanej dávke soli, takže blahodarné antitrombotické vlastnosti vlastnej bázy nie sú rušené či dotknuté vedľajšími účinkami, pripísanými na vrub aniónu. Hoci je treba pokladať za výhodné farmaceuticky spôsobilé soli daných bázičkových zlúčenín, môžu byť všetky soli použiteľné ako zdroj voľných báz, najmä keď tá či oná soľ, použiteľná len ako medziprodukt, sa pripraví napríklad z hľadiska čistenia látky alebo jej identifikácie, alebo ak sa použije taký medziprodukt na prípravu farmaceuticky vhodnej soli postupom iónovej výmeny. Farmaceuticky vhodné soli v rozsahu tohto vynálezu sú odvodené od ďalej uvedených kyselín, teda anorganických, ako je kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná a sulfámová, alebo organických, ako je kyselina octová, citrónová, mliečna, vínna, malonová, metánsulfónová, etánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, cyklohexylsulfámová, chinová a pod. Medzi zodpovedajúce adičné soli kyselín patria teda hydrochloridy, sírany, fosforečnany, sulfamáty, octany, vínany, mliečnany, malónany, metánsulfonáty, etánsulfonáty, benzénsulfonáty, p-toluénsulfonáty, cyklohexylsulfamáty, ako i soli kyseliny citrónovej a chinovej.

Adičné soli kyselín so zlúčeninami podľa tohto vynálezu sa pripravujú buď rozpustením voľnej bázy vo vodnom alebo vodno-alkoholickom roztoku alebo i iných rozpúšťadlách, obsahujúcich vhodnú kyselinu v zodpovedajúcich množstvách a izolovaním soli zahustením roztoku, alebo reakciou voľnej bázy s kyselinou v organickom rozpúšťadle a v takom prípade sa soľ buď priamo vylúči, alebo sa dá izolovať zahustením roztoku.

Ak je zlúčenina podľa tohto vynálezu substituovaná kyslou funkciou, môžu sa pripraviť adičné soli s bázami, ktoré sú použiteľné jednoduchšie a lepšie. V praxi spotrebujú najväčší podiel voľnej kyslej formy. Bázy, ktoré možno použiť na prípravu adičných solí, zahrňujú také bázy, ktoré vytvoria so zlúčeninou podľa tohto vynálezu a kyslej povahy farmaceuticky prijateľnú soľ, to znamená, že netoxický kation sa neprejaví škodlivo vo farmaceuticky použitých dávkach takejto soli, takže teda blahodarný účinok vlastnej látky nie je z hľadiska antitrombických vlastností znehodnotený bočnými a vedľajšími účinkami, spadajúcimi na vrub katiónu. Farmaceuticky vhodné soli v rozsahu tohto vynálezu možno pripraviť použitím týchto ďalej uvedených zásad: hydroxid sodný, draselný, vápenatý, hlinitý, lítny, horečnatý, zinočnatý, amoniak, etyléndiamín, N-metylglykamín, lyzín, arginín, ornitín, cholín, N,N'-dibenzyl-etyléndiamín, chlórprokaín, dietanolamín, prokaín, N-benzylfenyletylamín, dietylamín, piperazín, tris (-hydroxymetyl)-aminometán, tetrametylamóniumhydroxid a pod.

Kovové soli zlúčenín podľa tohto vynálezu je možné pripraviť použitím voľnej kyslej formy zlúčeniny podľa tohto vynálezu, na ktorú sa pôsobí hydroxidom, uhličitanom či inou reaktívnou zlúčeninou zvoleného kovu vo vodnom roztoku. Tým môže byť buď voda, alebo zmes vody s organickým rozpúšťadlom, s výhodou alkoholom, ako je metanol či etanol, s ketónom, ako je acetón, éterom alifatickej povahy, ako je tetrahydrofurán alebo použitím esteru, napríklad etylesteru kyseliny octovej. Tieto reakcie sa vykonávajú zvyčajne za teploty miestnosti, ale môžu sa vykonať - ak je to vhodné a žiaduce - za zahrievania.

Soli amínov ako derivátov predmetných zlúčenín sa môžu pripraviť z amínov vo vodnom roztoku za použitia kyslej formy

predmetnej zlúčeniny. Vhodným vodným roztokom je pritom voda alebo zmesi vody s alkoholmi, ako je metanol či etanol, z éterov tetrahydrofurán, z nitrilov napríklad acetonitril, z ketónov acetón. Podobne možno pripraviť soli aminokyselín.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa pripravujú v zhode s reakčným sledom, ako je ďalej popísaný, alebo sa môžu pripraviť použitím postupov inak všeobecne známych. Východiskové zlúčeniny používané na prípravu látok podľa tohto vynálezu sú buď známe látky, alebo obchodne dostupné, alebo sa dajú pripraviť známymi postupmi alebo podľa špecifických schém, ako sú tu ďalej uvedené.

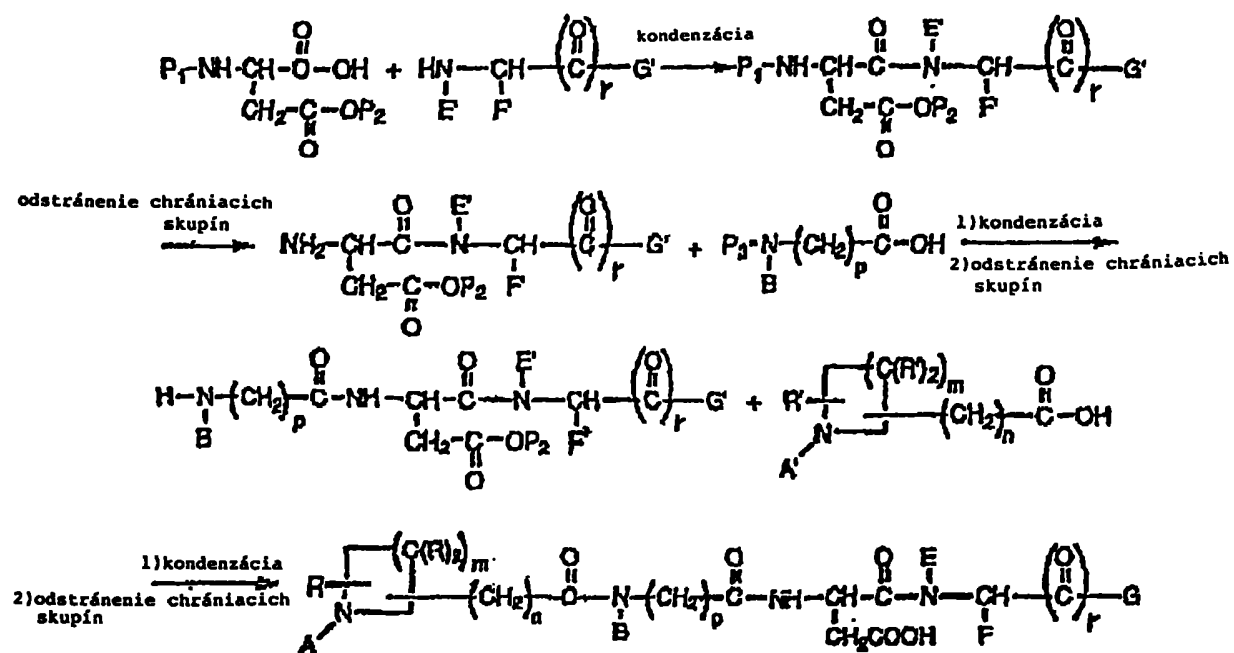
Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno pripraviť ľahko použitím bežných peptidových syntéz v pevnej alebo kvapalnej fáze, a to za použitia východiskových látok a/alebo ľahko dostupných medziproduktov od prípadných výrobcov ako je Aldrich alebo Sigma.

K tomu pozri:

H. Paulsen, G. Merz, V. Weichart "Solid-Phase Synthesis of O-Glycopeptide Sequences", Angew. Chem., Int. Edi., 27 (1988), H. Mergier, R. Tanner, J. Gosteli a P. Grog "Peptide Synthesis by a Combination of Solid-Phase and Solution Methods: "A New Very Acid-Labile Anchor Group for the Solid-Phase Synthesis of Fully Protected Fragments, Tetrahydr. Letters 29, 4005, 1988), R. B. Merrifield, "Solid Phase Peptide Synthesis after 25 Years, The Design and Synthesis of Antagonists of Glucagon", Macromol. Chem. Macromol Symp. 19, 31 (1988).

Výhodný postup prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu vykonávaný v roztoku, je zachytený v schéme I tu ďalej.

S c h é m a I



kde A, B, E, F, G, R, m, n, p a r majú významy, ako boli tu uvedené už prv

A', B', E', F', G' a R' znamenajú v tom-ktorom prípade A, B, E, F, G, R alebo sú to ich chránené obdoby či substituované východiskové látky, a

P₁, P₂ a P₃ znamenajú skupiny, chrániace aminokyselinu.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú všeobecne dostupné počiatočnou kondenzáciou vhodnej aminokyseliny a ďalšej vhodnej východiskovej látky so skupinou Z, kde Z má prv tu už uvedené významy, ktoré obsahuje voľnú primárnu alebo sekundárnu aminoskupinu s tým, že kondenzácia prebehne na časti s voľnou karboxylovou skupinou chráneného derivátu kyseliny asparágovej.

Funkčné skupiny kyseliny asparágovej a ktorákoľvek funkčná skupina na časti Z východiskovej látky, pokiaľ sa nemajú zúčastňovať na kondenzácii, sa chránia chrániacimi skupinami, aby sa tak predišlo prekříženým reakciám počas postupu kondenzácie, ako je to v prípade derivátov aminokyselín a derivátov kyselín azacykloalkylalkánových, použitých v ďalších reakčných stupňoch. Medzi tieto chrániace či blokujúce skupiny patrí skupina N- α -terc.-butyloxykarbonylová (BOC), benzyloxykarbonylová (OBZ), benzylová, metylová, terc.-butylová, 9-fluórenylometyloxykarbonylová (Fmoc), 2-(trimetylsilyl)-etylová a 4-metoxy-2,3,6-trimetylbenzénsulfonylová.

Za výhodný chránený derivát kyseliny asparágovej možno označiť β -benzylester kyseliny N- α -terc.-butyloxykarbonyl-asparágovej. Ďalšia kondenzácia sa vykonáva postupom inak všeobecne známym. Výhodným variantom je kondenzácia amínu a karboxylovej kyseliny vo vhodnom aprotickom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad metylénchlorid alebo dimetylformamid, za prítomnosti vhodného kondenzačného činidla. Výhodným takýmto činidlom je izopropylester kyseliny chlórmravčej za prítomnosti N-metylpiperidínu. Ďalším výhodným kondenzačným činidlom je hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (EDC) za prítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) a trietylamínu. A ešte ďalším výhodným kondenzačným činidlom je chlorid kyseliny bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfónovej (BOP-Cl)

za prítomnosti trietylamínu.

Získaný produkt s chrániacimi skupinami sa ich selektívne zbaví známymi postupmi, takže sa tým získa N-koncový voľný amín časti kyseliny asparágovej. Výhodným postupom odstraňovania skupiny N- α -terc.-butyloxykarbonylovej je reakcia s kyselinou trifluóroctovou v aprotickom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad metylénchlorid.

Takto získaný produkt bez chrániacich skupín sa potom použije pri kondenzácii s derivátom s N-chránenou a N-substituovanou skupinou glycínu alebo β -alanínu, ktorý má voľnú karboxylovú skupinu. Získaný produkt sa potom zbaví N-chrániacich skupín. Ďalej sa takto získaný voľný amín kondenzuje s vhodne chránenou kyselinou azacykloalkylalkánovou, získaný produkt sa zbaví chrániacich skupín známymi postupmi a získa sa tak konečný produkt.

Podľa ďalšieho výhodného postupu sa môžu zlúčeniny podľa tohto vynálezu pripravovať postupmi v pevnej fáze, ako je to všeobecne známe. Pri takomto postupe sa C-koncový zvyšok viaže karboxylovou časťou na nerozpustnú živicu a napríklad zvyšok sa môže viazať ako ester p-alkoxybenzylalkoholovej živice. Pri ďalšom postupe, ktorý sa podobá spôsobu vo fáze roztoku, sa pridá chránená aminokyselina alebo ďalší iný zvyšok naraz v dobe, kedy došlo k totálnej sekvencii, vzniknutej na živici. Zlúčenina sa potom zbaví chrániacich skupín a uvoľní sa zo živice použitím bežných postupov, takže sa tým získa koncová zlúčenina.

V priebehu prípravy zlúčenín podľa tohto vynálezu alebo zodpovedajúcich medziproduktov môže byť žiaduce alebo i napríklad potrebné predísť prekříženým reakciám medzi chemicky aktívnymi substituentmi, a to inými ako sú na prírodných alebo iných aminokyselinách. Takéto substituenty je možné chrániť bežnými chrániacimi skupinami, ktoré možno potom odstrániť alebo podržať v molekule, ako je to treba, vždy použitím známych postupov, takže sa potom získajú konečné žiaduce produkty či medziprodukty, pozri napríklad Green "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981. Selektívne chránenie alebo selektívne odstránenie chrániacich skupín môže byť nutné alebo žiaduce pri premene alebo odstránení súčasných substituentov, alebo aby sa

umožnila následná reakcia na získanie žiaduceho konečného produktu.

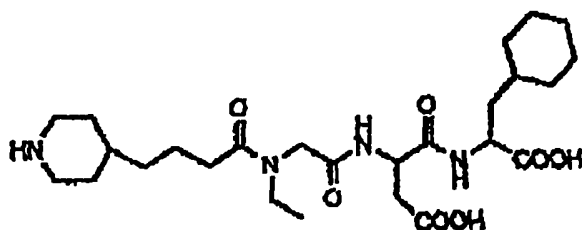
Vynález je ďalej popísaný formou ilustratívnych príkladov, a pokiaľ to nie je výslovne uvedené, potom α -aminokyseliny s možnosťou mať chirálny α -uhlíkový atóm, majú konfiguráciu L.

Pokiaľ nie je uvedené inak, potom uvedené údaje hmotnostnej spektrálnej analýzy sú výsledkom nízkorozlišujúceho rýchleho atómového bombardovania na VG 70SE a "vypočítané" hodnoty sú $(M+H)^+$. Spektrálne nukleárne magnetické rezonančné údaje boli urobené na Bruker 300 v prostredí D_2O . Blesková chromatografia bola vykonávaná na silikageli. Vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC) bola vykonávaná na Dynamax 60 Å, 8 μ C-18 kolóne s reverznými fázami.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Príklad 1

**N-{N-[4-(piperidin-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}-
-asparaginyl}-β-cyklohexylamín**



A. V 50 ml metanolu sa rozpustí 1,12 g β -cyklohexylalanínu a roztokom sa prebubláva 15 minút plynň chlorovodík. Roztok sa ďalej zahustí vo vákuu, azeotropne sa destiluje s toluénom a získa sa tak vo forme soli chlorovodíkovej kyseliny metylester β -cyklohexyl-L-alanínu.

B. Roztok 1,27 g β -benzylesteru kyseliny N- α -terc.-butyl-oxykarbonyl-L-asparágovej v 20 ml metylénchloridu sa ochladí na 0 °C a po pridání 0,48 ml N-metylpiperidínu sa ďalej pridáva 3,94 ml izopropylesteru kyseliny chlórmravčej. Získaný roztok sa

mieša asi 2 minúty pri 0 °C, pridá sa 0,88 g hydrochloridu metylesteru β -cyklohexyl-L-alanínu, teplota roztoku sa nechá vystúpiť na teplotu miestnosti a zmes sa mieša po dobu noci. Po zahutnení roztoku vo vákuu sa zvyšok rozdeľuje medzi 200 ml etylesteru kyseliny octovej a 50 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej, organická vrstva sa premyje 1 N roztokom chlorovodíkovej kyseliny, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, soľankou a po vysušení bezvodým síranom sodným a filtrácii so zahutnením filtrátu vo vákuu získa metylester N- α -benzyloxykarbonyl-L-asparaginyloxy(β -benzylester)- β -cyklohexyl-L-alanínu.

C. V prostredí 15 ml metylénchloridu sa rozpustí 2,01 g práve získanej zlúčeniny, roztok sa ochladí na 0 °C a v priebehu asi minúty sa pridáva 5 ml kyseliny trifluóroctovej, roztok sa potom ďalej mieša 2 hodiny pri 0 °C, zahutní sa vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej. Získaný roztok sa premýva nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného až podiely z premývania reagujú alkalicky. Organický roztok sa premyje ďalej soľankou, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a po filtrácii sa zahutnením filtrátu vo vákuu získa metylester L-asparaginyloxy(β -benzylester)- β -cyklohexyl-L-alanínu.

D. Za použitia v podstate toho istého kondenzačného postupu, ako v príklade 1B tu vyššie s následným odstránením chrániacich skupín ako v príklade 1C tu vyššie sa pripraví metylester N-etylglucyl-L-asparaginyloxy(β -benzylester)-L- β -cyklohexyl-L-alanínu z metylesteru L-asparaginyloxy(β -benzylester)- β -cyklohexyl-L-alanínu a N- α -terc.-butyloxykarbonyl-N-etylglucínu.

E. V prostredí 100 ml kyseliny octovej sa zmieša 10 g kyseliny 4-pyridínoctovej a 1,0 g oxidu platičitého a zmes sa pretrepáva asi 18 hodín v atmosfére vodíka 340 KPa. Po filtrácii sa číry roztok zahutní vo vákuu, zvyšok sa azeotropne vydestiluje s toluénom a získa sa tak kyselina 2-(piperidín-4-yl)-octová.

F. Roztok 11,0 g kyseliny 2-(piperidín-4-yl)-octovej v 200

ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného sa ochladí na 0 °C, prikvapáva sa roztok 18,0 g di-terc.-butylesteru kyseliny uhličitej v 100 ml tetrahydrofuránu, teplota reakčnej zmesi sa nechá vystúpiť na teplotu miestnosti a reakčná zmes sa mieša potom 18 hodín. Tetrahydrofurán sa vydestiluje vo vákuu, zvyšok sa rozpustí vo vode, roztok sa premyje etylesterom kyseliny octovej, vrstva etylesteru kyseliny octovej sa zmieša s vodnou vrstvou a všetko sa okyslí pridaním 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Organický podiel sa oddelí, vodná vrstva sa extrahuje do etylesteru kyseliny octovej, spojený organický roztok sa premyje vodou a soľankou, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a po filtrácii sa zahustením filtrátu vo vákuu získa kyselina N- α -terc.-butyloxykarbonyl-2-(piperidín-4-yl)-octovej.

G. V 150 ml tetrahydrofuránu sa rozpustí 15,8 g kyseliny N- α -terc.-butyloxykarbonyl-2-(piperidín-4-yl)-octovej, prikvapáva sa 70 ml 1 M roztoku bóranu v tetrahydrofuráne, roztok sa mieša asi 20 hodín za teploty miestnosti a potom sa prikvapáva 200 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného. Tetrahydrofurán sa ďalej vydestiluje vo vákuu, vodný zvyšok sa extrahuje do etylesteru kyseliny octovej, roztok v tomto rozpúšťadle sa premyje vodou, vysuší sa bezvodým síranom sodným, filtruje a zahustením filtrátu vo vákuu sa takto získa N- α -terc.-butyloxykarbonyl-2-(piperidín-4-y)- etanol.

H. Roztok 11,8 g oxalylchloridu v 180 ml metylénchloridu sa vychladí na -78 °C, prikvapáva sa 8,9 ml dimetylsulfoxidu, reakčná zmes sa mieša pri -78 °C asi 3 minúty a v priebehu asi 10 minút sa pomaly pridáva roztok 14,3 g N- α -terc.-butyloxykarbonyl-2-(piperidín-4-yl)-etanolu v 250 ml metylénchloridu. Ďalej sa roztok mieša asi hodinu, v priebehu asi 15 minút sa pridáva 21,6 g N-metylmorfolínu, reakčná zmes sa nechá vytemperovať na teplotu miestnosti a potom sa asi po 30 minútach pridá 68,6 g metylesteru kyseliny (trifenylfosforanylidén)-octovej. Získaný roztok sa mieša za teploty miestnosti asi 18 hodín a po zahutnení vo vákuu sa zvyšok rozpustí v etylesteri kyseliny octovej. Získaný roztok sa premyje

vodou, 5 %-ným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, 5 %-ným roztokom chlórnanu sodného, vodou, soľankou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a po filtrácii sa zahustením filtrátu vo vákuu izoluje metylester kyseliny 4-(N- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-trans-krotónovej.

I. V 200 ml metanolu sa rozpustí 11,6 g metylesteru kyseliny 4-(N- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-trans.-krotónovej, pridajú sa 3 g 10 %-ného paládia na uhlí a pod vodíkom sa reakčná zmes pretrepáva 18 hodín za tlaku 340 KPa. Po filtrácii sa k filtrátu pridá čerstvý katalyzátor, hydrogenácia sa opakuje, zmes sa filtruje a zahustením filtrátu sa izoluje metylester kyseliny 4-(N- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-maslovej.

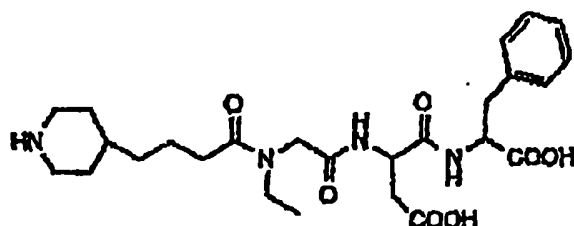
J. V zmesi 100 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a 200 ml metanolu sa rozpustí 10,1 g metylesteru kyseliny 4-(N- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-maslovej a takto pripravená reakčná zmes sa mieša 18 hodín za teploty miestnosti. Po zahutnení vo vákuu sa zvyšok zriedi vodou, vodný podiel sa premyje éterom, ďalej sa vodný podiel okyslí pridaním 5 %-ného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, okyslená zmes sa extrahuje do etylesteru kyseliny octovej, organický roztok sa potom premyje vodou, soľankou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a po filtrácii sa zahutnením filtrátu vo vákuu izoluje kyselina 4-(N- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-maslová.

K. Roztok 0,91 g práve uvedenej kyseliny v 50 ml metylénchloridu sa ochladí na 0 °C, pridá sa 0,86 g chloridu kyseliny bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfínovej a 0,47 ml trietylaminu a získaná zmes sa mieša 10 minút pri 0 °C. Ďalej sa pridá roztok 1,52 g metylesteru N-etylglucyl-L-asparaginy-(β -benzylesteru)-L- β -cyklohexyl-L-alanínu v najmenšom možnom množstve metylénchloridu a v priebehu asi 15 minút sa prikvapkáva roztok 0,47 ml trietylaminu v metylénchloride. Hodinu sa reakčná zmes mieša za chladenia na 0 °C, potom 18 hodín za teploty miestnosti, zahutní sa vo vákuu a zvyšok sa zriedi pridaním etylesteru kyseliny octovej. Organický roztok sa premyje 1

N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, soľankou a po vysušení bezvodým síranom horečnatým s nasledujúcou filtráciou sa filtrát zahustí vo vákuu. Zvyšok sa čistí bleskovou chromatografiou za eluovania 60 % etylesteru kyseliny octovej v hexáne a získa sa tak metylester N-{N-{N-[4- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl-glycyl}asparaginylnyl(β -benzylester))-n-cyklohexylalanínu.

L. V 40 ml metanolu sa rozpustí 1,79 g metylesteru N-{N-{N-[4- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl-glycyl}asparaginylnyl(β -benzylesteru))- β -cyklohexylalanínu, pridá sa k roztoku 0,25 g 10 %-ného paládia na uhlí a zmes sa pretrepáva v atmosfére vodíka 340 KPa po 18 hodín. Po filtrácii vrstvou celitu sa filtrát zahustí vo vákuu a získa sa tým metylester N-{N-{N-[4-N- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl-glycyl}asparaginylnyl- β -cyklohexylalanínu, ktorý sa rozpustí v 20 ml metanolu a po pridaní 10 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného sa reakčná zmes mieša za teploty miestnosti 4 hodiny. Ďalej sa zriedi vodou (25 ml), roztok sa okyslí pridaním 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej na pH 2, všetko sa extrahuje troma podielmi po 100 ml etylesteru kyseliny octovej, roztok v tomto rozpúšťadle sa po vysušení bezvodým síranom horečnatým a filtrácii zahustí vo vákuu a získa sa tak N-{N-{N-[4-(N- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl-glycyl}-asparaginylnyl}- β -cyklohexylalanín.

M. Roztok 1,39 g N-{N-{N-[4-(N- α -terc.-butyloxykarbonyl-piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl-glycyl}asparaginylnyl- β -cyklohexylalanínu v 15 ml metylénchloridu sa ochladí na 0 °C, a po pridaní 5 ml kyseliny trifluóroctovej sa roztok mieša 2,5 hodín pri 0 °C. Po ďalšom zahutnení reakčnej zmesi vo vákuu sa zvyšok zriedi vodou, zmrazí a lyofilizuje. Zvyšok sa čistí reverznou vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou za eluovania gradientom 40 % až 80 % metanolu vo vode s obsahom 0,1 % kyseliny trifluóroctovej. Zodpovedajúce vhodné frakcie sa potom spoja a lyofilizovaním sa získa soľ N-{N-{N-[4-piperidín-4-yl)-

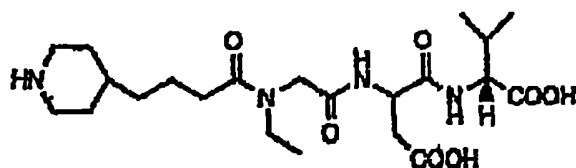


Mol. hmotnosť, vyp. 519, nal. 519

NMR, δ = 7,20 - 6,95 (m, 5H), 4,55 - 4,35 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,30 - 2,40 (m, 10H), 2,25 (t, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,45 - 1,25 (m, 3H), 1,20 - 0,97 (m, 4H), 0,92 (t, 3H).

Príklad 4

N-(N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglýcyl)-asparagínýl)-D-valín

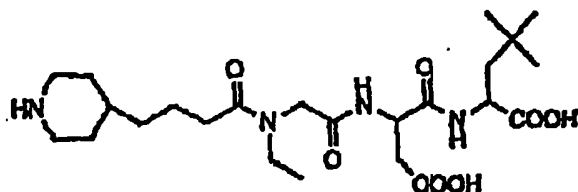


Mol. hmotnosť, vyp. 471, nal. 471

NMR, δ = 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,28 (q, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 2,82 - 2,58 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,02 (q, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,50 - 1,28 (m, 3H), 1,25 - 1,00 (m, 4H), 0,95 (t, 3H), 0,78 - 0,85 (m, 6H).

Príklad 5

N-(N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglýcyl)-asparagínýl)-L- α -2,2-dimetyl}-prop-3-yl-glýcín

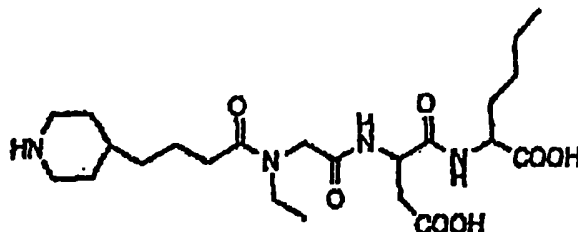


Mol. hmotnosť, vyp. 499, nal. 499

NMR, δ = 4,63 - 4,65 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,33 (q, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,88 - 2,60 (m, 4H), 2,35 (t, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,73 - 1,35 (m, 5H), 1,30 - 1,08 (m, 4H), 1,03 (t, 3H), 0,78 (s, 9H).

Príklad 6

N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglýcyl)-asparagínýl}-norleucín

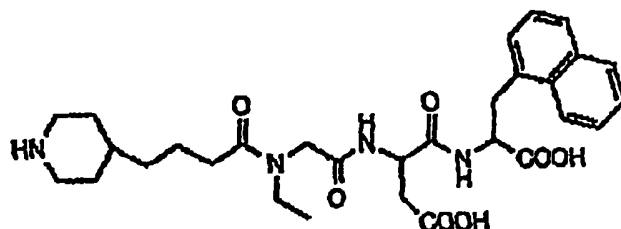


Mol. hmotnosť, vyp. 485, nal. 485

NMR, δ = 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,32 (q, 2H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 2,85 - 2,55 (m, 4H), 2,30 (t, 2H), 1,82 - 1,50 (m, 4H), 1,50 - 1,30 (m, 3H), 1,28 - 1,05 (m, 8H), 0,98 (t, 3H), 0,75 - 0,80 (m, 3H).

Príklad 7

N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglýcyl)-asparagínýl-L- β -naft-1-yl)-alanín

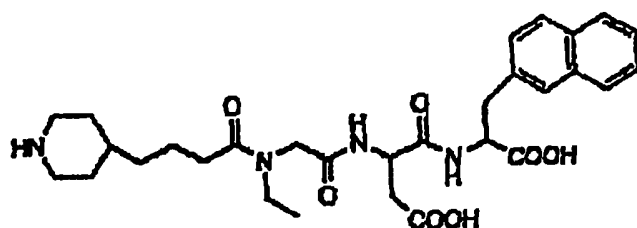


Mol. hmotnosť, vyp. 569, nal. 569

NMR, δ = 8,00 - 7,15 (m, 7H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,40 - 2,98 (m, 4H), 2,70 - 2,42 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 1,70 - 1,45 (m, 2H), 1,40 - 0,96 (m, 7H), 0,92 (t, 3H).

Príklad 8

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglýcyl}-asparagínýl}-L- β -naft-2-yl-alanín

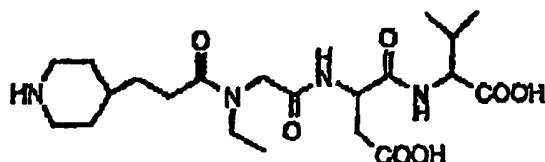


Mol. hmotnosť, vyp. 509, nal. 509

NMR, δ = 7,65 - 7,03 (m, 7H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,20 - 3,01 (m, 3H), 3,00 - 2,71 (m, 3H), 2,68 - 2,40 (m, 4H), 1,98 (t, 2H), 1,88 - 1,42 (m, 3H), 1,25 - 0,85 (m, 6H), 0,71 (t, 3H).

Príklad 9

N-(N-{N-[3-(piperidín-4-yl)-propanoyl]-N-etylglucyl}-
asparagín)-valín

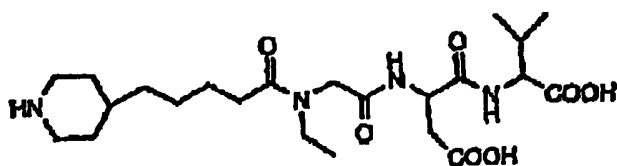


Mol. hmotnosť, vyp. 547, nal. 457

NMR, δ = 4,62 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,66 (m, 4H),
2,37 (t, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,78 (m, 2H),
1,44 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,00 (m, 3H), 0,78 (d, 6H).

Príklad 10

N-(N-{N-[5-(piperidín-4-yl)-pentanoyl]-N-etylglucyl}-
asparagín)-valín

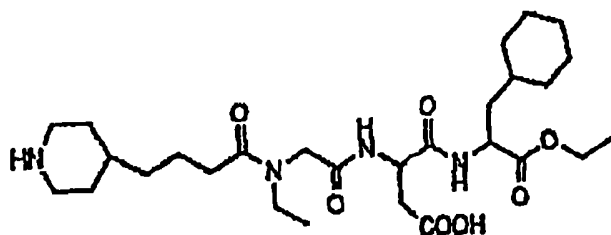


Hmot., vyp. 486, nal. 485

NMR, δ = 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,28
- 3,15 (m, 2H), 2,90 - 2,61 (m, 4H), 2,34 (t, 2H), 2,08 (m,
1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,55 - 1,32 (m, 3H), 1,30 - 1,12
(m, 6H), 1,06 (t, 3H), 0,81 (d, 6H).

Príklad 11

Etylester N-{N-[N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycyl]-asparaginy]-L-β-cyklohexylalanínu



A. V 75 ml absolútneho etanolu sa rozpustí 1,5 g β-cyklohexylalanínu a v priebehu 10 až 15 minút sa do roztoku prikvapáva 1,1 ml tionylchloridu za chladenia na 0 °C. Teplota reakčnej zmesi sa nechá vystúpiť na teplotu miestnosti, za tejto sa reakčná zmes mieša asi 18 hodín, nasleduje zahustenie vo vákuu s azeotropnou destiláciou s toluénom, a zvyšok sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej. Tento roztok sa premyje vodou, 1 N roztokom hydroxidu sodného, znova vodou, soľankou a po vysušení bezvodým síranom sodným a filtrácii sa filtrát zahustí vo vákuu. Získa sa tým etylester β-cyklohexylalanínu.

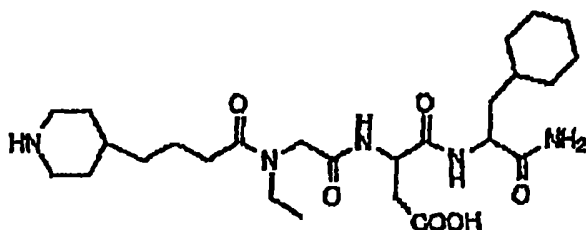
B. Za použitia v podstate postupov z príkladov 1B až 1M s tým, že sa vynechá v stupni 1L hydrolýza vodným roztokom hydroxidu sodného, sa získa očakávaný produkt.

Mol. hmotnosť, vyp. 553, nal. 553

NMR, δ = 4,4 (1H, m), 4,1 (4H, q), 4,0 (2H, d), 3,2 - 3,5 (5H, m), 2,7 - 3,0 (5H, m), 2,4 (2H, t), 2,2 (1H, m), 1,9 (2H, d), 1,4 - 1,7 (7H, m), 0,7 - 1,4 (18H, m).

Príklad 12

Amid N-(N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylgllycyl}-asparaginylyl)-L-β-cyklohexylalanínu



A. V prostredí 100 ml tetrahydrofuránu sa rozpustí 2,0 g N-α-terc.-butyloxykarbonyl-β-cyklohexylalanínu a 1,03 ml trietylaminu a po ochladení na -20 °C sa k roztoku pridá 1,06 ml izobutylesteru kyseliny mravčej a reakčná zmes sa mieša 30 minút za chladenia na -20 °C. Po pridaní 20 ml nasýteného roztoku amoniaku v metanole sa teplota roztoku nechá vystúpiť na 20 °C, za tejto teploty sa reakčná zmes mieša 18 hodín, roztok sa potom zahustí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej. Tento roztok sa premyje vodou, 5 %-ným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou, soľankou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Po filtrácii sa zahustením filtrátu získa amid vyššie uvedeného zloženia.

B. V 100 ml etylesteru kyseliny octovej sa rozpustí 2,0 g získaného amidu, roztokom sa prebubláva plyný chlorovodík a roztok sa ďalej mieša 18 hodín za teploty miestnosti. Po zahustení vo vákuu a dvojitej azeotropnej destilácii s toluénom sa ako zvyšok izoluje hydrochlorid amidu β-cyklohexylalanínu.

C. V podstate za použitia postupov z príkladov 1B až 1M s vynechaním hydrolýzy vodným roztokom hydroxidu sodného v príklade 1L sa získa očakávaný produkt.

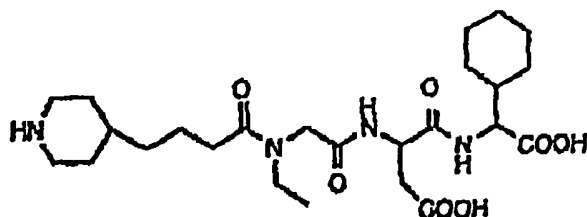
Hmotnosť, vyp. 524, nal. 524

NMR, δ = 8,4 (1H, d), 8,1 (1H, d), 4,2 (2H, q), 4,1 (1H, s), 3,9

(4H, q), 3,4 (2H, q), 3,3 (4H, d), 2,8 - 3,0 (6H, m), 2,4 (2H, t), 2,2 (1H, m), 1,8 (4H, d), 1,4 - 1,7 (7H, m), 0,7 - 1,3 (10H, m).

Príklad 13

N-(N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycyl)-asparaginy)- α -cyklohexylglycín



A. Roztok 1,0 g hydrochloridu metylesteru α -fenylglycínu v 25 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na 0 °C, pridá sa 1,38 ml trietylaminu, ďalej potom roztok 1,08 g di-terc.-butylesteru kyseliny uhličitej v 25 ml tetrahydrofuránu, teplota reakčnej zmesi sa nechá vystúpiť na 20 °C a za tejto teploty sa reakčná zmes mieša 18 hodín. Roztok sa potom zahustí, zvyšok sa rozpustí v 200 ml etylesteru kyseliny octovej, organický roztok sa premyje 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, soľankou a po vysušení bezvodým síranom horečnatým sa filtrát zahustí vo vákuu. Výsledkom je N- α -terc.-butyloxykarbonyl- α -fenylglycín vo forme metylesteru.

B. 1,2 g tohto metylesteru zo stupňa A sa rozpustí v 50 ml metanolu za pridania 1 ml kyseliny octovej, pridá sa 0,80 g 5 % ródia na hliníkovom prášku a reakčná zmes sa hydrogenuje 18 hodín za tlaku 340 MPa. Po filtrácii a zahustení vo vákuu sa zvyšok rozpustí v etylesteri kyseliny octovej, tento roztok sa premyje vodou, nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a po filtrácii sa zahustením filtrátu získa takto metylester N- α -terc.-butyloxykarbonyl- α -cyklohexylglycínu.

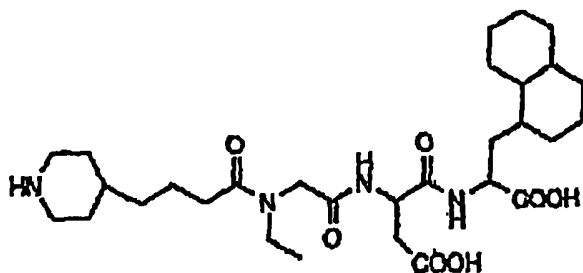
C. Použitím postupov v podstate podľa príkladu 1B až 1M sa získa očakávaný produkt.

Mol. hmotnosť, vyp. 511, nal. 511

NMR, δ = 4,62 - 4,65 (1H, m), 4,06 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,30 (2H, q), 3,23 - 3,10 (2H, m), 2,65 - 2,55 (4H, m), 2,30 (2H, l), 1,63 - 1,60 (3H, m), 1,59 - 1,32 (8H, m), 1,30 - 0,75 (12H, m).

Príklad 14

N-{N-[N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycyl]-asparaginylyl}-L- β -dekahydronaft-1-yl-alanín



A. Za teploty miestnosti sa 2 hodiny mieša roztok 2,0 g β -(1-naftyl)-alanínu v metanole, nasýtenom plynným chlorovodíkom. Roztok sa potom zahustí vo vákuu a po dvojnásobnej azeotropnej destilácii zvyšku s toluénom sa zvyšok suspenduje v metylénchloride, pridá sa 1,02 ml N-metylmorfolínu a zmes sa ochladí na 0 °C. Po pridaní 2,02 g di-terc.-butylesteru kyseliny uhličitej a 0,8 g 4-dimetylamino pyridínu sa teplota nechá vystúpiť na 20 °C, za tejto teploty sa reakčná zmes mieša 2 hodiny, premyje sa 5 %-ným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a po filtrácii sa zahustením filtrátu získa metylester N- α -terc.-butyl-oxykarbonyl- β -(1-naftyl)-alanínu.

B. Z tohto produktu sa 2 g zmiešajú v prostredí 50 ml metanolu za prítomnosti 1,0 ml kyseliny octovej s 1,0 g 5 %-ného ródia na alumine a reakčná zmes sa hydrogenuje 18 hodín pri 340

MPa. Po filtrácii a zahustení filtrátu vo vákuu sa zvyšok rozpustí v etylesteri kyseliny octovej, získaný roztok sa premyje vodou, 5 %-ným roztokom hydrogénuhlíčitánu sodného, znova vodou, potom soľankou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Po filtrácii sa zahustením filtrátu vo vákuu získa takto metylester L- β -dehydronaft-1-yl-alanínu.

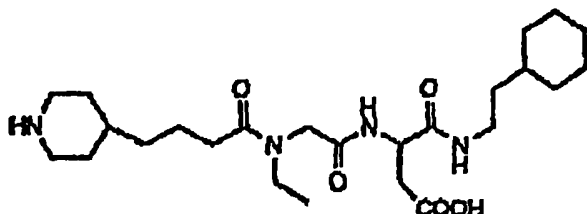
C. Za použitia postupov z príkladu 1B až 1M sa pripraví očakávaný produkt.

Mol. hmotnosť, vyp. 579, nal. 579

NMR, δ = 4,1 - 4,3 (m, 1H), 3,8 - 4,1 (m, 2H), 2,6 - 2,9 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,8 (d, 3H), 0,5 - 1,6 (m, 33H).

Príklad 15

2-cyklohexyl-N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycyl}-asparaginy]-etylamin



A. Roztok 2,0 g 2-fenyletylamínu v metylénchloride sa ochladí na 0 °C, po pridání 4,0 g di-terc.-butylesteru kyseliny uhličitej a 0,4 g 4-dimetylamínopyridínu sa teplota roztoku nechá vystúpiť na 20 °C a reakčná zmes sa potom mieša za teploty miestnosti asi 18 hodín. Roztok sa premyje použitím 5 %-ného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, vody a po filtrácii sa zahustením izoluje N- α -terc.-butyloxykarbonyl-2-fenyletylamín.

B. Z tejto látky sa 3,1 g v prostredí 40 ml metanolu s obsahom 1,0 ml kyseliny octovej za prítomnosti 1,1 g 5 %-ného

ródia na hliníkovom prášku hydrogenuje 20 hodín za tlaku 400 KPa, zmes sa potom filtruje, filtrát sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej. Organický roztok sa premyje vodou, 5 %-ným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, znova vodou, soľankou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Po filtrácii sa zahustením filtrátu vo vákuu získa N- α -terc.-butyloxy-karbonyl-2-cyklohexyletylamín.

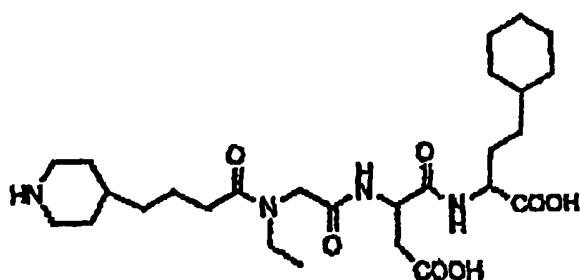
C. Za použitia postupov z príkladu 1B až 1M za vypustenia hydrolýzy vodným roztokom hydroxidu sodného z príkladu 1L sa získa očakávaný produkt.

Mol. hmotnosť, vyp. 481, nal. 481

NMR, δ = 3,9 (s, 2H), 3,35 (d, 4H), 3,25 (d, 4H), 2,6 - 2,9 (m, 8H), 2,35 (t, 2H), 2,15 (t, 1H), 1,8 (4H, d), 1,4 - 1,7 (m, 7H), 0,9 - 1,3 (m, 12H), 0,7 (t, 2H).

Príklad 16

N-(N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycyl}-asparaginy)-L- α -(2-cyklohexyletyl)-glycín



A. Za použitia v podstate postupu z príkladu 13A tu vyššie sa pripraví z L-homofenylalanínu metylester N- α -terc.-butyloxy-karbonyl- α -(2-fenyletyl)-glycínu.

B. Za použitia v podstate postupu podľa príkladu 14B tu vyššie sa pripraví z vyššie uvedeného metylesteru metylester N- α -terc.-butyloxykarbonyl- α -(2-cyklohexyletyl)-glycínu.

C. Za použitia postupov z príkladu 1B až 1M sa získa očakávaný pripravovaný produkt.

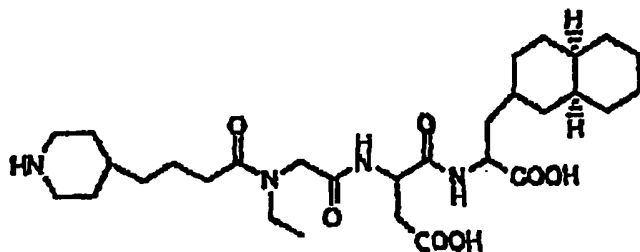
Mol. hmotnosť, vyp. 539, nal. 539

NMR, δ = 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,29 (q, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 4H), 2,29 (t, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 2H), 1,63 - 1,32 (m, 10H), 1,28 - 0,81 (m, 13H), 0,79 - 0,56 (m, 2H).

Za použitia v podstate postupov, ako boli popísané vo vyššie uvedených príkladoch, boli pripravené zo zodpovedajúcich vhodných východiskových látok tieto ďalšie zlúčeniny.

Príklad 17

N-{N-[N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycyl]-asparaginy]-L- β -cis-dekahydronaft-2-yl-alanín

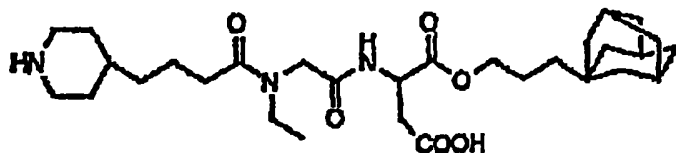


Mol. hmotnosť, vyp. 579, nal. 579

NMR, δ = 4,7 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,3 - 3,7 (m, 5H), 2,6 - 2,8 (m, 5H), 2,5 (t, 2H), 2,3 (t, 1H), 1,9 (d, 2H), 1,3 - 1,8 (m, 14H), 0,9 - 1,3 (m, 14H), 0,7 - 0,8 (m, 3H).

Príklad 18

3-adamant-1-ylpropyl-N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycylasparágová kyselina

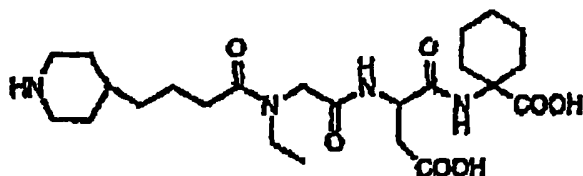


Mol. hmotnosť, vyp. 548, nal. 548

NMR, δ = 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 4H), 3,35 - 3,15 (m, 4H), 2,90 - 2,50 (m, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,18 (t, 1H), 1,94 (d, 2H), 1,85 - 1,35 (m, 20H), 1,32 - 1,12 (m, 4H), 1,10 - 0,90 (m, 5H).

Príklad 19

N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglýcyl)-asparagín- α -aminocyklohexánkarboxylová kyselina



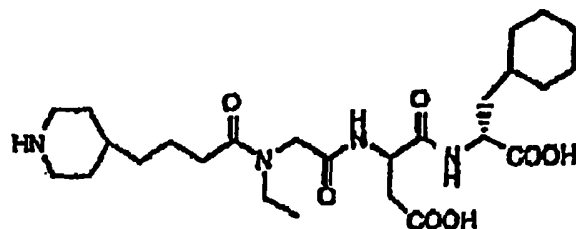
Mol. hmotnosť, vyp. 497, nal. 497

NMR, δ = 4,60 - 4,65 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,30 (q, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 2,85 - 2,55 (m, 4H), 2,35 (t, 1H), 2,11 (t, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 4H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,32 (m, 6H), 1,30 - 1,08 (m, 7H), 1,05 - 1,85 (m, 3H).

Príklad 20

N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglýcyl)-

asparaginył}-β-cyklohexyl-D-alanin

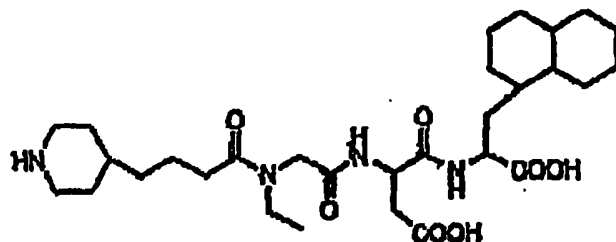


Hmotn. spektrum, vyp. 525, nal. 525

NMR, δ = 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,32 (q, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 2,85 - 2,60 (m, 4H), 2,32 (t, 1H), 2,12 (t, 1H), 1,85 - 1,68 (m, 2H), 1,60 - 1,32 (m, 10H), 1,28 - 0,60 (m, 13H).

Príklad 21

N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl)-asparaginyI}-β-dekahydronaftalenyl-1-alanín

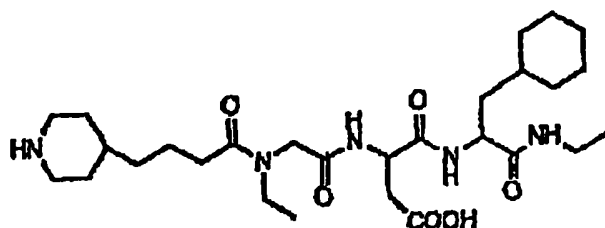


Hmotn. spektrum, vyp. 579, nal. 579

NMR, $\delta = 4,1 - 4,3$ (1H, m), $3,8 - 4,1$ (2H, m), $3,1 - 3,4$ (4H, m), $2,6 - 2,9$ (4H, m), $2,3$ (1H, m), $2,0$ (1H, m), $1,8$ (3H, d), $0,5 - 1,6$ (33H, m).

Príklad 22

N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl)-
asparagín-yl}-β-cyklohexylalanyletylamid

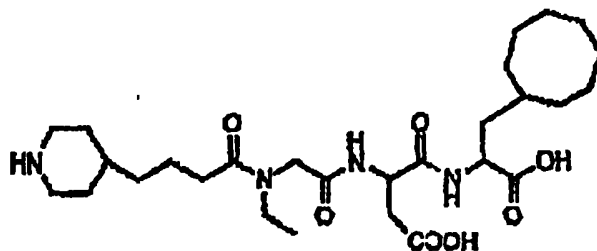


Hmotn. spektrum, vyp. 552, nal. 552

NMR, δ = 4,65 - 4,45 (m, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 2H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,55 (m, 4H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,60 - 1,32 (m, 9H), 1,30 - 0,62 (m, 17H).

Príklad 23

N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl)-
asparagín-yl}-β-cyklooktylalanín

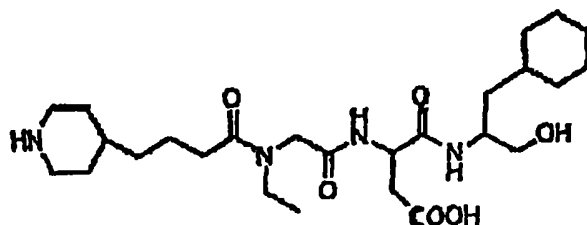


Hmotn. spektrum, vyp. 553, nal. 553

NMR, δ = 4,1 - 4,3 (1H, m), 3,5 - 4,1 (2H, m), 3,1 - 3,4 (4H, m), 2,6 - 2,9 (4H, m), 2,3 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,8 (2H, d), 0,5 - 1,8 (31H, m).

Príklad 24

N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl-
asparagín-yl)}-α-cyklohexylmetyletanolamín

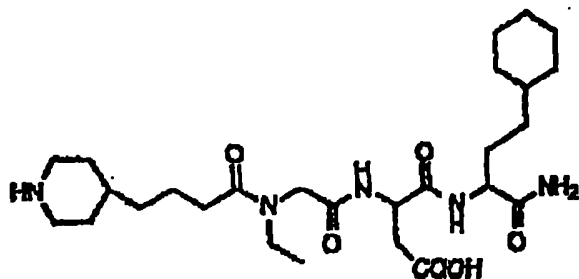


Hmotn. spektrum, vyp. 511, nal. 511

NMR, δ = 4,60 - 4,45 (m, 1H), 4,10 - 3,75 (m, 3H), 3,45 - 3,15 (m, 6H), 2,90 - 2,60 (m, 4H), 2,35 (t, 1H), 2,00 - 2,08 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,65 - 1,35 (m, 8H), 1,30 - 1,08 (m, 7H), 1,10 - 0,60 (m, 8H).

Príklad 25

Amid N-{N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl-
asparagín-yl)}-β-cyklohexylmetylalanínu

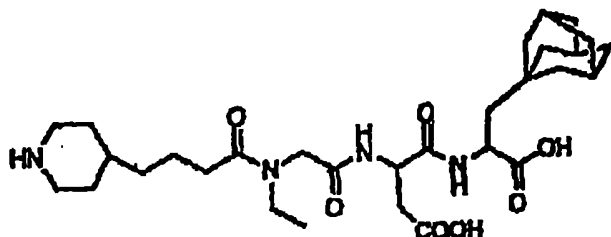


Hmotn. spektrum, vyp. 538, nal. 538

NMR, δ = 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 2H), 3,35 (q, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,90 - 2,62 (m, 4H), 2,35 (t, 1H), 2,15 (t, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,65 - 1,40 (m, 9H), 1,30 - 0,88 (m, 14H), 0,85 - 0,65 (m, 2H).

Příklad 26

**N-{N-[N-[4-(piperidin-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl-
asparaginy]-β-adamant-1-ylalanin**

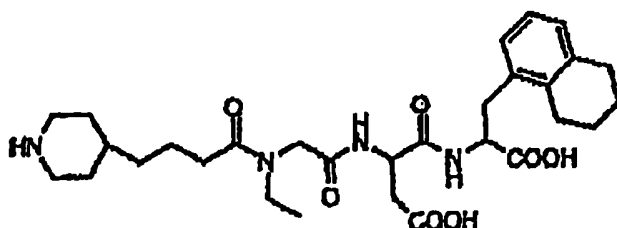


Hmotn. spektrum, vyp. 577, nal. 577

NMR, δ = 4,5 - 4,1 (1H, m), 4,1 - 4,2 (1H, m), 3,8 (2H, d), 3,2 (2H, q), 3,1 - 3,1 (6H, m), 2,4 - 2,98 (5H, m), 2,3 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,8 (4H, m), 1,2 - 1,7 (18H, m), 1,0 - 1,2 (6H, m), 0,8 - 1,0 (3H, m).

Příklad 27

**N-{N-[N-[4-(piperidin-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl-
asparaginy]-β-1,2,3,4-tetrahydronaft-5-ylalanin**

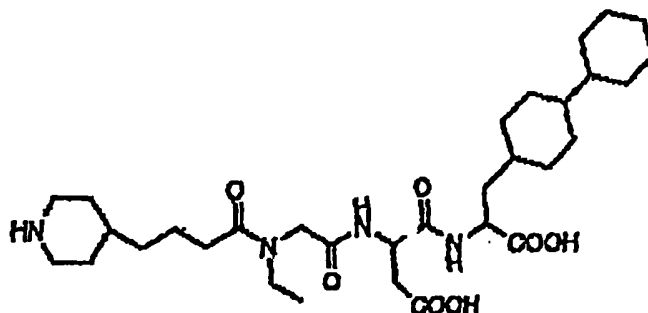


Molek. hmotn., vyp. 573, nal. 573

NMR, δ = 6,9 (d, 4H), 4,7 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,3 - 3,7 (m, 6H), 2,6 - 3,1 (m, 12H), 2,5 (t, 2H), 2,3 (t, 1H), 1,9 (d, 2H), 1,2 - 1,8 (m, 16H), 1,1 (t, 2H), 1,0 (t, 2H).

Príklad 28

N-(N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl-
asparagín)-β-(4-cyklohexyl)-cyklohexylalanín

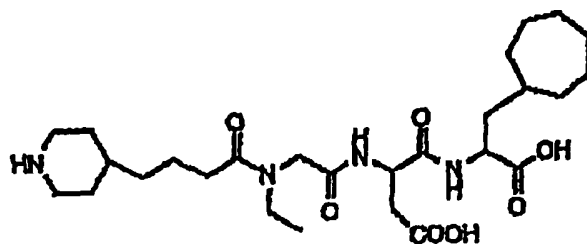


Molek. spektrum, vyp. 607, nal. 607

NMR, δ = 4,2 - 4,3 (1H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 3,1 - 3,4 (5H, m),
2,6 - 2,8 (5H, m), 2,3 (1H, m), 2,0 (1H, m), 1,8 (3H, d),
0,9 - 1,6 (32H, m), 0,7 - 0,8 (3H, m).

Príklad 29

N-(N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl)-
asparagín)-β-cykloheptylalanín

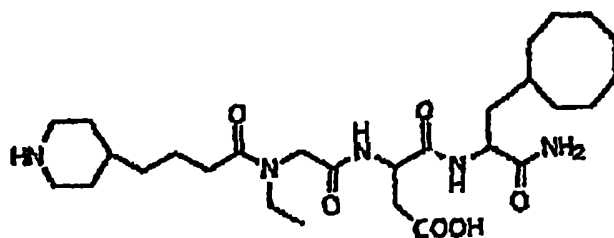


Hmotn. spektrum, vyp. 539, nal. 539

NMR, δ = 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,08 (s, 1H),
3,92 (s, 1H), 3,25 (q, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 2,90
- 2,60 (m, 4H), 2,35 (t, 1H), 2,18 (t, 1H), 1,90 - 1,75 (m,
2H), 1,70 - 1,10 (m, 22H), 1,10 - 0,85 (m, 3H).

Príklad 30

Amid N-(N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparagín-yl)-β-cyklooktylalanínu

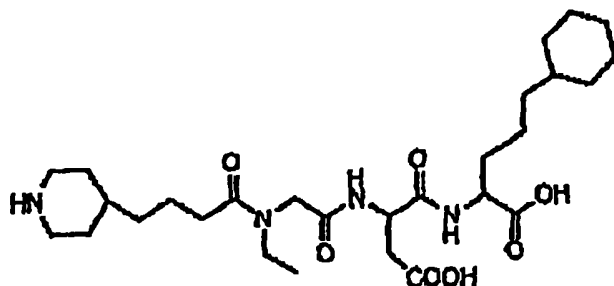


Hmotn. spektrum, vyp. 551, nal. 561

NMR, δ = 4,45 (dd, 1H, H-12), 4,18 (m, 1H, H-14), 3,89 (d, 1H, H-11), 3,69 (d, 1H, H-11), 3,31 (q, 2H, H-9), 8,18 (dt, 2H, H-1a), 2,74 (dt, 2H, H-1e), 2,65 (dd, 2H, H-13), 2,25 (t, 2H, H-8), 1,85 - 1,10 (m, 26H, H-3 až H-7 a H-15 až H-23), 1,06 (t, 3H, H-10).

Príklad 31

N-(N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparagín-yl)-α-cyklohexylpropylglycín

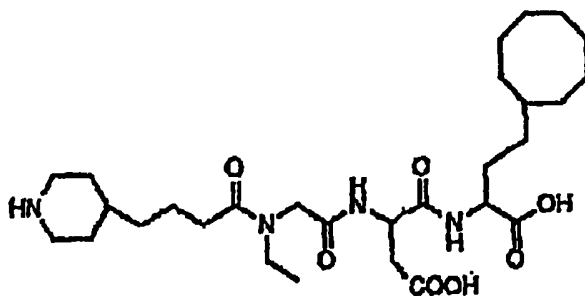


Hmotn. spektrum, vyp. 553, nal. 553

NMR, δ = 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,35 (q, 2H), 3,35 - 3,20 (m, 2H), 2,90 - 2,60 (m, 4H), 2,40 (t, 1H), 2,15 (t, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,45 (m, 10H), 1,35 - 1,15 (m, 8H), 1,12 - 0,90 (m, 9H), 0,85 - 0,60 (m, 2H).

Příklad 32

N-(N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycyl}-
asparaginylyl)-β-cyklooktylmetylalanín

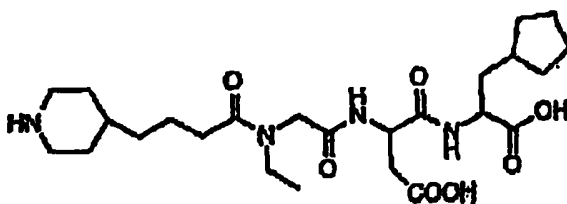


Hmotn. spektrum, vyp. 567, nal. 567

NMR, δ = 4,05 - 4,15 (m, 1H, 14), 3,75 - 4,00 (m, 2H, 11 až 18),
3,10 - 3,30 (m, 4H, 19 až 26 eq), 2,50 - 2,60 (m, 4H, 15 až
26 ax), 2,05 - 2,25 (m, 2H, 21), 0,75 - 1,75 (m, 31H, 1-10,
20 až 22 - 25).

Příklad 33

N-(N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglycyl}-
asparaginylyl)-β-cyklopentylalanín

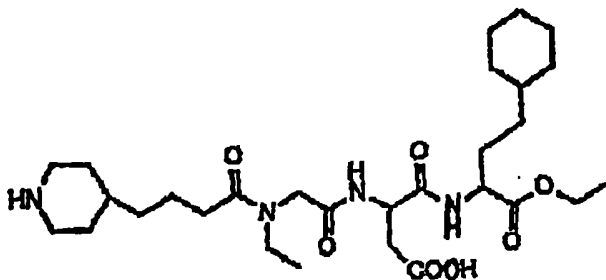


Hmot. spektrum, vyp. 511, nal. 511

NMR, δ = 4,7 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,3 - 3,7 (m,
5H), 2,8 (t, 2H), 2,7 (m, 3H), 2,5 (t, 2H), 2,3 (t, 1H),
1,9 (d, 2H), 1,0 - 1,8 (m, 18).

Príklad 34

Etylester N-(N-(N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl-glycyl)-asparaginylyl)-β-cyklohexylmetylalanínu



Hmotn. spektrum, vyp. 567, nal. 567

NMR, δ = 4,30 - 4,10 (m, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 3H), 3,25 (q, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,90 - 2,60 (m, 4H), 2,40 - 2,10 (t, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,65 - 1,40 (m, 10H), 1,35 - 0,85 (m, 18H), 0,85 - 0,60 (m, 2H).

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu inhibujú zhlukovanie krvných doštičiek tým, že znemožňujú fibrinogénu viazať sa na aktivované doštičky a ďalšie adhezívne glykoproteíny, ktoré sú zahrnuté do sféry zhlukovania krvných doštičiek a vzniku krvných chuchvalčiek. Sú teda použiteľné a vhodné pri prevencii i liečení trombózy v súvislosti s niektorými stavmi ochorení, ako je infarkt myokardu, mŕtvicový záchvat, periférnych artériových ochorení a roztrúsená intravaskulárna koagulácia ľudí i ďalších cicavcov.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno podávať orálne alebo parenterálne pri prevencii alebo liečení stavov ochorení v súvislosti s trombózou.

Tieto zlúčeniny možno upravovať na podávanie akýmkoľvek vhodným spôsobom a vynález zahŕňa farmaceutické prípravky s obsahom najmenej jednej zlúčeniny podľa tohto vynálezu, prispôsobené na použitie v lekárstve alebo veterinárstve. Takéto prípravky možno formulovať bežnými postupmi za použitia jedného či viacerých farmaceuticky vhodných nosičov či plnidiel, tie zahrňujú riedidlá alebo ďalšie pomocné látky, sterilné vodné

prostredie a rôzne netoxické organické rozpúšťadlá. Zlúčeniny možno upravovať do formy tabletiiek, kapsúl, pastiliek, práškov, vodných suspenzií či roztokov, roztokov pre injekčné účely, elixírov, sirupov atď. a tieto prostriedky môžu obsahovať jeden či viacero prídavných činidiel zo skupiny, ktorú tvoria sladidlá, príchute, farbivá a konzervačné činidlá so zreteľom na prípravu farmaceuticky spôsobilého prípravku.

Ten či onen nosič a pomer látky inhibujúcej zhlukovanie krvných doštičiek a trombov k nosiču sa stanoví podľa rozpustnosti a chemických vlastností zlúčenín s prihliadnutím k zvolenej ceste podávania a bežnej farmaceutickej praxe. Tak napríklad pri výrobe tabletiiek sa dajú použiť excipienty, ako je laktóza, sodná soľ kyseliny citrónovej, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý, ďalej mnohé deintegračné prostriedky ako je škrob, alginové kyseliny a niektoré kremičitany spolu s klznými činidlami ako je horečnatá soľ kyseliny stearovej, sodná soľ kyseliny laurylsírovej a mastenec. V prípade kapsúl patria medzi najvhodnejšie farmaceutické nosiče laktóza a vysokomolekulárne polyetylénglykoly. Na prípravu vodných suspenzií na orálne použitie možno nosič emulgovať alebo možno použiť suspendujúce látky. Z riedidiel možno použiť etanol, propylénglykol, glycerol a chloroform alebo ich kombinácie či ďalšie materiály.

Na parenterálne podávanie sa môžu použiť roztoky alebo suspenzie predmetných zlúčenín v sezamovom alebo podzemnicovom oleji alebo vodné roztoky, obsahujúce propylénglykol, ako i sterilné vodné roztoky rozpustných, farmaceuticky prijateľných solí. Pre intramuskulárne a subkutánne injekcie sú obzvlášť vhodné roztoky solí zlúčenín podľa tohto vynálezu. Vodné roztoky, zahrňujúc do toho roztoky solí v čistej destilovanej vode, sú vhodné i pre intravenózne injekcie, pochopiteľne za predpokladu vhodnej úpravy hodnoty pH, pufrovania a izotonickkej úpravy za pridania dostatočného množstva soľanky alebo glukózy s následným sterilizovaním zahrievaním alebo mikrofiltračne.

Dávkovací systém pri vykonávaní liečenia podľa tohto vynálezu má zaisťovať maximum terapeutickej odozvy až do dosiahnutia zlepšenia za podávania minimálnych dávok, ktoré sú

nevyhnutné na dosiahnutie účavy. Všeobecne môže orálna dávka kolísať od asi 0,1 mg/kg do asi 100 mg/kg, s výhodou medzi 0,1 mg/kg až 20 mg/kg, najvýhodnejšie od asi 1 mg/kg do asi 20 mg/kg. Pri intravenózne aplikácii ide o dávku od asi 0,1 µg/kg do asi 100 µg/kg, s výhodou medzi asi 0,1 µg/kg do asi 50 µg/kg, a to so zreteľom na situáciu, kedy sa volí vhodná zodpovedajúca dávka v tom či onom špecifickom prípade s tým, že je potrebné vziať do úvahy hmotnosť pacienta, všeobecný stav jeho zdravia, vek a všetky ďalšie faktory, ktoré môžu vzniknúť ako odozva na liek. Látku možno podávať orálne raz až štyrikrát denne, s výhodou raz až dvakrát.

Ďalej uvedené farmakologické testy zhodnocujú inhibičnú účinnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu na zhlukovanie krvných doštičiek, vyvolanej fibrinogénom, na fibrinogénovú väzbu na krvné doštičky, stimulovanej trombami, ako i na inhibovanie zhlukovania krvných doštičiek indukovanej ADP ex-vivo. Výsledky týchto testov sú porovnané s inhibičnými vlastnosťami zlúčenín podľa tohto vynálezu in vivo.

Test zhlukovania krvných doštičiek sa zakladá na popise v Blood 66 (4), 946 - 952 (1985). Test naviazania fibrinogénu je v podstate zhodný s tým podľa Ruggeri, Z. M. a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 5708 - 5712 (1988) a Plow, E. F. a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 8057 - 8061 (1985). Inhibovanie zhlukovania krvných doštičiek, indukované ex vivo ADP, sa zakladá na pozorovaní Zuckera "Platelet Aggregation Measured by the Photometric Method", v "Methods in Enzymology 169, 117 - 133 (1989).

Test zhlukovania krvných doštičiek

Príprava väzobne - aktivovaných doštičiek

Krvné doštičky boli izolované z ľudských koncentrátov doštičiek za použitia postupu gelovej filtrácie, pozri Marguerie, G. A. a spol., J. Biol. Chem. 254, 5357 - 5363 (1979) a Ruggeri, Z. M. a spol., J. Clin. Invest. 72, 1 - 12 (1983). Doštičky boli suspendované v koncentrácii $2 \cdot 10^6$ buniek/ml v modifikovanom

Tyrodovom pufre, zbavenom vápnika s obsahom 127 mM chloridu sodného, 2 mM chloridu horečnatého a 0,42 mM Na_2HPO_4 , ďalej 11,9 mM hydrogénuhličitanu sodného, 2,9 mM chloridu draselného, 5,5 mM glukózy, 10 mM HEPES, za hodnoty pH 7,35 a 0,35 % albumínu z ľudského séra (naďalej HSA). Tieto premyté doštičky boli aktivované pridaním ľudského α -trombínu v konečnej koncentrácii 2 jednotky/ml, čo bolo nasledované inhibítorom trombínu I-2581 za konečnej koncentracie 40 μM . K aktivovaným doštičkám bol pridaný paraformaldehyd v konečnej koncentrácii 0,50 % s následným inkubovaním 30 minút za teploty miestnosti. Pevne aktivované doštičky boli sústredené odstredením (650 x g, 15 minút). Zhluky doštičiek boli premyté štyrikrát vyššie zmieneným Tyrodenovým pufrom s 0,35 % albumínu z ľudského séra, a resuspendované v rovnakom pufre v množstve $2 \cdot 10^8$ buniek/ml.

Test zhlukovania doštičiek

Pevne aktivované doštičky sa inkubujú za použitia zvolenej dávky zlúčeniny, ktorá sa testuje minútu na inhibovanie zhlukovania doštičiek a toto zhlukovanie sa iniciuje pridávaním ľudského fibrinogénu do koncovej koncentracie 250 $\mu\text{g/ml}$. Na sledovanie zhlukovania krvných doštičiek sa využije "Platelet Aggregation Profiler Model PAP-4". Miera inhibovania zhlukovania sa vyjadrí ako % rýchlosti agregácie pri pozorovaní bez inhibítora. Hodnota IC_{50} , t.j. množstvo inhibítora, ktoré je potrebné na zníženie zhlukovania a rýchlosti zhlukovania na 50 %, sa potom prepočíta pre každú zlúčeninu, pozri napr. Plow, E. F. a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 8057 - 8061 (1985).

Test väzby fibrinogénu

Doštičky sa zbavia zložiek plazmy premytím albumínom technikou s gradientom hustoty, pozri Walsh, P. N. a spol., J. Haematol. 1977, 281 - 296, skôr v modifikovanom chápaní, pozri Trapari - Lombardo, V. a spol., J. Clin. Invest 76, 1950 - 1956 (1985); v každej experimentálnej zmesi doštičiek v modifikovanom Tyrodovom pufre, pozri Ruggeri, Z. M. a spol., J. Clin. Invest

72, 1 - 12 (1983) sa doštičky stimulujú ľudským α -trombínom 10 minút. pri 22 - 25 °C ($3,125 \cdot 10^{11}$ doštičiek na liter a trombín za 0,1 NIH jednotiek na ml). Potom sa pridáva hirudín po 5 minút v 25-násobnom nadbytku (jednotka na jednotku) pred pridaním fibrinogénu, značeného ^{125}I a látka sa testuje. Po týchto prídavkoch je konečný počet doštičiek v zmesi $7 \cdot 10^{11}$ /liter. Po ďalšom inkubovaní 30 minút pri 22 - 25 °C sa voľné väzby oddelia odstredení 50 μl zmesi 4 minúty za použitia 300 μl 20 %-ého roztoku sacharózy a 12.000 x g. Doštičky sa potom oddelia od zvyšku zmesi na stanovenie rádioaktivity, ktorá je viazaná na doštičky. Nešpecifické viazanie sa zmeria v zmesiach, obsahujúcich neznámy ligand. Ak sa analyzujú väzobné krivky Schatchardovou analýzou, odvodí sa tak nešpecifické viazanie ako zrejmý parameter z väzobnej izotermy komputrovaným programom, pozri Munson, P. U., Methods Enzymol. 92, 542 - 576 (1983).

Na stanovenie koncentrácie každej inhibičnej zlúčeniny, ktorá je nutná na inhibovanie z 50 % viazania fibrinogénu na trombínom stimulované krvné doštičky (IC_{50}), bola každá zlúčenina testovaná zo šiestich či viacerých koncentrácií fibrinogénom, značeným ^{125}I za dodržania 0,176 $\mu\text{mol/liter}$ (60 $\mu\text{g/ml}$). Hodnota IC_{50} bola odvodená nanášaním zvyšnej fibrinogénovej väzby proti logaritmu koncentrácie zlúčenín vo vzorke.

Inhibovanie zhlukovania krvných doštičiek, indukované ADP ex-vivo

Pokusný protokol

Kontrolné vzorky krvi boli získané 5 - 10 minút pred podávaním testovanej látky od akýchkoľvek psov (miešancov všetkých druhov) s hmotnosťou 10 až 20 kg. Zlúčeniny boli podané priamo do žalúdka, buď vodným nálevom alebo orálne pomocou želatínovej kapsule. Vzorky krvi po 5 ml boli odobrané v intervaloch 20 minút, potom za 3, 6, 12 a 24 hodín. Každá vzorka krvi bola získaná zo žily na hlave vénovou punkciou priamo do injekčnej striekačky z umelej hmoty, obsahujúcej 1 diel 3,8

% roztoku trisodnej soli kyseliny citrónovej na 9 dielov vody.

Ex-vivo zhlukovanie krvných doštičiek

Vzorky krvi sa potom odstreďujú 10 minút (1 000 otáčok za minútu), tým sa získa plazma obohatená doštičkami; po ich odstránení sa vzorka odstreďuje ďalších 10 minút (2 000 otáčok za minútu) a získa sa tým plazma chudobná na doštičky. Výpočet doštičiek v tejto vzorke sa vykoná použitím "Coulter Counter, Coulter Electronics, Hialeah, Fl". Ak je koncentrácia doštičiek v obohatenej frakcii nad 300 000 doštičiek/ μ l, potom sa táto frakcia zriedi chudobnou frakciou tak, aby počet doštičiek bol práve 300 000/ μ l. Alikvótne podiely po 250 μ l sa potom vnesú do silikónovaných sklenených skúmaviek 7,25 na 55 mm (Bio/Data Corp., Horsham, PA) a po pridání epinefrínu (konečná koncentrácia 1 μ M) nasleduje inkubovanie minútu pri 37 °C. Ďalej sa pridá stimulátor zhlukovania doštičiek, totiž ADP v koncentrácii 10 μ M a zhlukovanie doštičiek sa sleduje spektrofotometricky za použitia agregometra, prepúšťajúceho svetlo (Light Transmission Aggregometer, Bio/Data Platelet Aggregation Profiler, Model PAP-4, Bio/Data Corp., Horsham, PA). Pre testovanú zlúčeninu sa miera zmeny (pokles) priepustnosti svetla a maximálna priepustnosť svetla (maximum zhlukovania) zaznamenáva dvojmo. Údaje o zhlukovaní doštičiek sú zaznamenávané ako percentuálny pokles sklonu alebo maximálne zhlukovanie v porovnaní s údajmi z kontrolných vzoriek plazmy bohatej na doštičky, ktoré boli urobené z krvných vzoriek pred podávaním testovanej zlúčeniny.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa vyznačujú zrejmosťou účinnosťou pri práve uvedených testoch a sú preto pokladané za použiteľné a vhodné pri prevencii i liečení trombózy v spojitosti s niektorými stavmi ochorení. Antitrombotická účinnosť a zhlukovanie krvných doštičiek psov pri vykonaní ex vivo je predpokladom i pre takúto účinnosť u ľudí, pozri napr. Catalfamo, J. L., Dodds, W. Jean "Isolation of Platelets from Laboratory Animals, Methods Enzymol. 169, Part A, 27 (1989". Výsledky testovania zlúčenín podľa tohto vynálezu použitím vyššie uvedených postupov sú v nasledujúcich tabuľkách. Pre porovnanie

sú tam rovnako výsledky dosiahnuté použitím 4-4-(piperidyl)-butanoyl-glycylasparaginyltrypťofánu, teda látky, ktorá je predmetom európskej patentovej prihlášky 0479.481.

Tabuľka Inhibovanie zhlukovania krvných doštičiek, indukované
ADP ex-vivo

Zlúčenina príklad č.	Inhibovanie zhlukovania fixovaných doštičiek (IC ₅₀ μM)	Dávka (mg/kg)	% inhibovania zhlukovania doštičiek ex vivo po orálnom podaní za hodín				
			1	3	6	12	24
2	0.027	10	90	60	pod 20		
3	0.064	10	40	pod 20			
9	0.77						
1	0.026	5	100	100	100	88	42
4	0.72	10	90	50	pod 20		
6	0.130	10	80	20			
5	0.082	10	100	90	35		
11	0.084	5	100	100	60	37	
12	0.097	5	100	100	100	98	50
7	0.110	5	30	pod 20			
8	0.068	5	30	pod 20			
15	0.072	5	35	18			
14	0.019	5	100	100	100	100	95
13		5	100	100	25		
17	0.096						
18	0.104						
19	3.41						
20	1.37						
21	0.055						
22	0.09						
23	0.078						
24	0.129						
25	0.046						
26	0.029						
27	0.119						
28	0.048						
29	0.032						
30	0.07						
31	0.053						
32	0.052						
33	0.047						
34	0.074						
Látka z eur. pat.prihl. 0479 481	0.047	5	53	pod 20			

Informovaný na tomto úseku ľahko vyhodnotí, že tento vynález je dobre prispôsobený na dosiahnutie predmetu ako i výhod, ktoré sú tu uvádzané. Zlúčeniny, prípravky a popisované spôsoby sú tu uvádzané ako príklady výhodných vyhotovení, prípadne ako príkladové vôbec a nie je tu úmysel obmedzovať nimi akokoľvek rozsah tohto vynálezu. Obmeny a ďalšie použitie sú odborníkom jasné a sú zahrnuté do rozsahu tohto vynálezu v zmysle pripojených patentových nárokov.

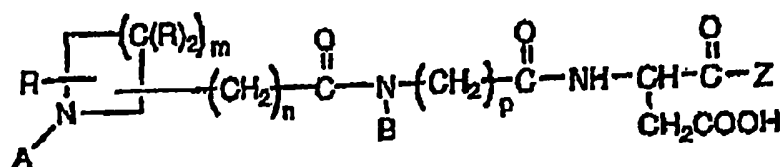
.

.

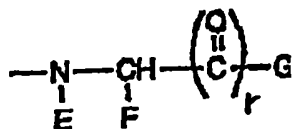
.

.

1. Antitrombotické azacykloalkylalkanoylpeptidy a -pseudo-peptidy všeobecného vzorca



Z znamená skupinu všeobecného vzorca



F znamená α -uhlíkový atóm bočného reťazca prírodnej α -aminokyseliny, vodík, ďalej skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkyl-

- alkylovú, arylovú, substituovanú arylovú, aralkylovú, substituovanú aralkylovú, heterocyklylovú, substituovanú heterocyklylovú, heterocyklylalkylovú, substituovanú heterocyklylalkylovú alebo spolu s E tvorí štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný azacykloalkánový kruh,
- G znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, substituovanú arylovú, aralkylovú, substituovanú aralkylovú, heterocyklylovú, substituovanú heterocyklylovú, heterocyklylalkylovú, substituovanú heterocyklylalkylovú, skupinu vzorca OR^1 alebo NR^1R^2 , kde R^1 a R^2 znamenajú vzájomne nezávisle vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, aralkylovú, alkylarylovú alebo alkylaralkylovú a
- R znamená vodík, skupinu alkylovú, arylovú alebo aralkylovú
- m znamená 1 až 5
- n znamená 0 až 6, a
- p znamená 1 až 4,

ako i zodpovedajúce farmaceuticky vhodné soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde F znamená vodík, skupinu alkylovú, hydroxymetylovú, 1-hydroxyetylovú, merkaptometylovú, 2-metyltioetylovú, karboxymetylovú, 2-karboxyetylovú, 4-amino-butylovú, 3-guanidínopropylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, substituovanú arylovú, aralkylovú, substituovanú aralkylovú, heterocyklylovú, substituovanú heterocyklylovú, heterocyklylalkylovú, substituovanú heterocyklylalkylovú alebo spolu s E tvorí štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný azacykloalkánový kruh, za obmedzenia, že heterocyklylalkylovú skupina má iný význam ako indol-3-ylmetylová.

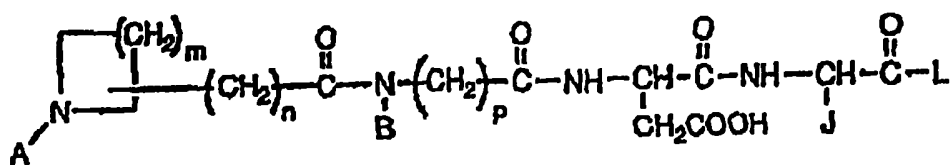
3. Zlúčenina podľa nároku 2, kde F znamená vodík, skupinu alkylovú, hydroxymetylovú, 1-hydroxyetylovú, merkaptometylovú, 2-metyltioetylovú, karboxymetylovú, 2-karboxyetylovú, 4-amino-

butylovú, 3-guanidínopropylovú, kyánalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, substituovanú arylovú, aralkylovú, substituovanú aralkylovú alebo spolu s E tvorí štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný azacykloalkánový kruh.

4. Zlúčenina podľa nároku 3, kde F znamená vodík, skupinu alkylovú, hydroxymetylovú, 1-hydroxymetylovú, 1-hydroxyetylovú, merkaptometylovú, 2-metylthioetylovú, karboxymetylovú, 2-karboxyetylovú, 4-aminobutylovú, 3-guanidínopropylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú alebo spolu s E tvorí štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný azacykloalkánový kruh.

5. Zlúčenina podľa nároku 4, kde B znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú alebo alkylcykloalkylalkylovú.

6. Zlúčenina vzorca

**kde**

A znamená vodík alebo skupinu amidínovú,

B znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, aralkylovú, alkylarylovú alebo alkylaralkylovú,

J znamená vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, substituovanú

arylovú, aralkylovú, substituovanú aralkylovú,

L znamená skupinu vzorca OR^1 alebo NR^1R^2 , kde R^1 a R^2 vzájomne nezávisle znamenajú vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú, arylovú, aralkylovú, alkylarylovú alebo alkylaralkylovú,

m znamená 1 až 5

n znamená 2 až 6

p znamená 1 alebo 2

ako i zodpovedajúce farmaceuticky vhodné soli.

7. Zlúčenina podľa nároku 6, kde

A znamená vodík

B znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú,

J znamená vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú alebo alkylcykloalkylalkylovú,

m znamená 3 a

n znamená 3 alebo 4.

8. Zlúčenina podľa nároku 7, kde

A znamená vodík,

B znamená skupinu alkylovú,

J znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylovú,

R^1 a R^2 znamenajú vzájomne nezávisle vodík, skupinu alkylovú, cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, alkylcykloalkylovú, alkylcykloalkylalkylovú,

m znamená 3

n znamená 3 alebo 4, a

p znamená L.

9. Zlúčenina podľa nároku 7, teda

N-(N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl})-

asparaginylyl}-valín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-D-valín,

N-{N-{N-[3-(piperidín-4-yl)-propanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-valín,

N-{N-{N-[5-(piperidín-4-yl)-pentanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-valín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- α -cyklohexylglycín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}- β -cyklohexylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-norleucín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- α -(2,2-dimetyl)-prop-3-yl}-glycín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl}-L- β -dekahydronaft-2-ylalanín,

kyselina N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}- α -aminocyklohexánkarboxylová,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}- β -cyklohexyl-D-alanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}- β -dekahydronaft-1-ylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}- β -cyklooktyalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}-β-adamant-1-ylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}-β-(4-cyklohexyl)-cyklohexylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}-β-cykloheptylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}-α-cyklohexylpropylglycín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}-β-cyklooktylmetylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}-β-cyklopentylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl)-L-β-dekahydronaft-1-yl-alanín, alebo

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl)-L-α-(2-cyklohexyletyl)-glycín,

alebo zodpovedajúca farmaceuticky vhodná soľ.

10. Zlúčenina podľa nároku 7, totiž

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl)-fenylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}
asparaginylyl}-β-(1,2,3,4)-tetrahydronaft-5-ylalanín,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etylglucyl}-
asparaginylyl)-L-β-naft-1-ylalanín, alebo

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}-
asparaginylyl}-L-β-naft-2-ylalanín,

alebo zodpovedajúca farmaceuticky vhodná soľ.

11. Zlúčenina podľa nároku 7, totiž

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}-
asparaginylyl}-L-β-cyklohexylalananylamid,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl}-β-cyklooktylalananylamid,

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl}-β-cyklohexylmetylalananylamid, alebo

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}
asparaginylyl}-β-cyklohexylalananyletylamid,

alebo zodpovedajúca farmaceuticky vhodná soľ.

12. Zlúčenina podľa nároku 6, totiž

etylester N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}-
asparaginylyl}-L-β-cyklohexylalanínu,

etylester N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-ethylglycyl}-
asparaginylyl}-β-cyklohexylmetylalanínu, alebo

kyselina 3-adamant-1-ylpropyl-N-[N-(4-piperidín-4-yl)-
butanoyl]-N-ethylglycyl)-asparágová

či zodpovedajúca farmaceuticky vhodná soľ.

13. Zlúčenina podľa nároku 1, totiž

2-cyklohexyl-N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl-glycyl}-asparaginylyl}-etylamin, alebo

N-{N-{N-[4-(piperidín-4-yl)-butanoyl]-N-etyl-glycyl}asparaginylyl}- α -cyklohexylmetyletanolamin,

alebo zodpovedajúca farmaceuticky vhodná soľ.

14. Farmaceutický prípravok obsahujúci antitromboticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ ako i farmaceuticky vhodný nosič.

15. Farmaceutický prípravok, obsahujúci antitromboticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 6 a farmaceuticky spôsobilý nosič.

16. Spôsob prevencie alebo liečenia trombózy u cicavcov, ktorí potrebujú takúto terapiu, spočívajúci v podávaní farmaceuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1.

17. Spôsob prevencie alebo liečenia trombózy u cicavcov, ktorí potrebujú takúto terapiu, spočívajúcu v podávaní terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 6.

18. Spôsob prevencie alebo liečenia trombózy u cicavcov, ktorí potrebujú takúto terapiu, spočívajúcu v podávaní terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 13.

19. Spôsob prevencie alebo liečenia trombózy u cicavcov, ktorí potrebujú takúto terapiu, spočívajúcu v podávaní terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 14.