



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020057A A2

HR P20020057A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 239/16**
A 61 K 31/505
C 07 D 239/42

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 21.01.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/06504

Datum podnošenja međunarodne prijave 08.07.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/07417

Datum međunarodne objave 01.02.2001.

(31) Broj prve prijave: 99114372.8

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.07.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main, DE

(72) Izumitelji:

Gerhard Breipohl, Geisenheimer Strasse 95, 60529 Frankfurt am Main, DE

Peyman Anuschirwan, Zeilsheimer Strasse 46, 65779 Kelkheim, DE

Theodor Wollmann, Im Heideck 11, 65795 Hattersheim, DE

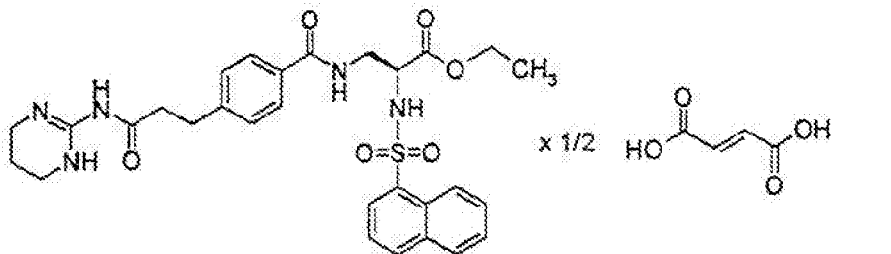
(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

DERIVAT 1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINA KAO VITRONEKTINSKI INHIBITOR

(57) Sažetak:

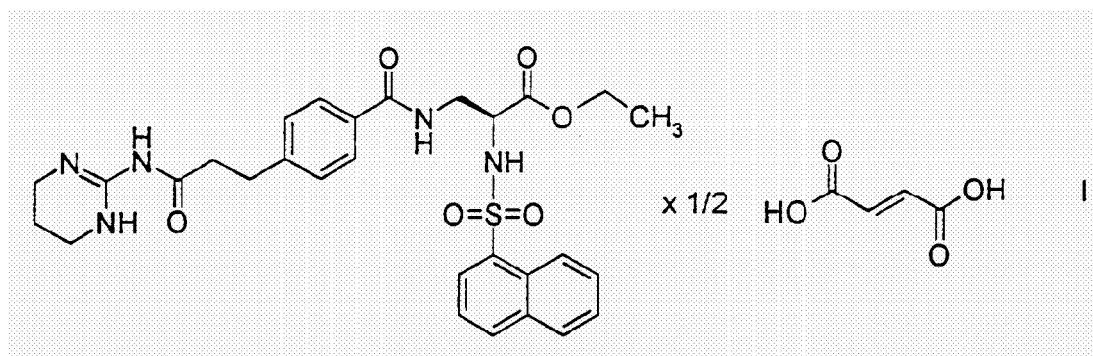


Ovaj izum odnosi se na etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionat hemifumarat s formulom (I), i na postupak njegovog dobivanja koji je naznačen time da se sastoji od reakcije 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeve kiseline ili njezinih derivata i etil (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionata. Spoj s formulom (I) je vrijedan farmaceutski pripravak koji se može koristiti na primjer za liječenje ili profilaksu bolesti na koje se može utjecati inhibiranjem receptora vitronektina, naročito bolesti kostiju kao što je osteoporozna. Izum se nadalje odnosi na kemijske međuprodukte koji se mogu koristiti za priređivanje spoja s formulom (I).

HR P20020057A A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum odnosi se na etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoi)etil)benzoilamino)propionat hemifumarat s formulom (I),



10 i na postupak njegovog priređivanja koji je se sastoji od reakcije 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoi)etil)benzojeve kiseline ili njezinih derivata i etil (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionata. Spoj s formulom (I) vrijedan je farmaceutski pripravak koji se može koristiti na primjer za liječenje ili profilaksu bolesti na koje se može utjecati inhibiranjem receptora vitronektina, naročito bolesti kostiju kao što je osteoporoza. Izum se nadalje odnosi na kemijske intermedijere koji se mogu koristiti za priređivanje spoja s formulom (I).

15 U kostima se odvija stalni proces dinamičkog obnavljanja koji se sastoji od resorpcije kosti i stvaranja kosti. Kod nekih bolesti kostiju, kao što je osteoporoza, resorpcija kosti veća je od stvaranja što dovodi do smanjenja koštane mase i povećane lomljivosti kostiju. Resorpciju kosti i stvaranje kosti kontroliraju stanice koje su specijalizirane za te svrhe. Do resorpcije kosti dolazi zbog razaranja koštanog matriksa pod djelovanjem osteoklasta. Aktivirani osteoklasti se vežu na površinu koštanog matriksa i izlučuju proteolitičke encime i kiseline što dovodi do razaranja kosti. Vežanje osteoklasta na kost, a time i resorpciju kosti kontroliraju receptori vitronektina $\alpha_v\beta_3$ na površini stanica osteoklasta. U ovom slučaju

20 $\alpha_v\beta_3$ veže se na proteine koštanog matriksa kao što je osteopontin, koštani sialoprotein i trombospontin. Antagonisti $\alpha_v\beta_3$ inhibiraju vežanje osteoklasta na kost i time resorpciju kosti, kao što je bilo pokazano, na primjer, u in vivo eksperimentima koje su opisali Fisher *et al.*, *Endocrinology* 132 (1993) 1411; Yamamoto *et al.*, *Endocrinology* 39 (1998) 1411; ili Miller *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Letters* 9 (1999) 1807.

25 Vitronektinski receptor $\alpha_v\beta_3$ je membranski glikoprotein koji spada u superfamiliju receptora integrina i, osim kod osteoklasta, javlja se na staničnoj površini drugih stanica kao što su stanice endotela, stanice glatke muskulature ili tumorske stanice i kontroliraju procese interakcija u koje su te stanice uključene. Uz inhibiranje resorpcije kosti antagonisti $\alpha_v\beta_3$ mogu utjecati na druge procese kao što je rast tumora i metastaza, arteriosklerozu, angiogenezu ili upalne procese, i uopće $\alpha_v\beta_3$ antagonisti su pogodni za liječenje i profilaksu bolesti koje se osnivaju na interakciji

30 receptora vitronektina i njihovih liganada u interakcijskim procesima stanica-stanica ili stanica-matriks ili onih koje se mogu spriječiti, ublažiti ili izliječiti djelovanjem na tu interakciju. Literaturne preglede o $\alpha_v\beta_3$ kao terapijskoj meti i indikacije za $\alpha_v\beta_3$ antagoniste može se naći u, na primjer Hillis *et al.*, *Clinical Science* 91 (1996) 639; Engleman *et al.*, *Ann. Rep. Med. Chem.* 31 (1996) 191; ili Samanen *et al.*, *Current Pharm. Design* 3 (1997) 545.

35 Na primjer, Yue *et al.*, *Pharmacol. Rev. Commun.* 10 (1998) 9; ili Coleman *et al.*, *Circulation Res.* 84 (1999) 1268, pokazali su da $\alpha_v\beta_3$ antagonisti inhibiraju migriranje stanica vaskularnih glatkih mišića i smanjuju nastajanje neointima koje dovode do arterioskleroze i restenoze nakon angioplastike.

40 Također je pokazano da je $\alpha_v\beta_3$ vitronektinski receptor uključen u napredovanje različitih vrsta raka i da $\alpha_v\beta_3$ antagonisti mogu dovesti do smanjenja tumora što uključuje i apoptozu stanica krvnih žila za vrijeme angiogeneze i može spriječiti rast tumora i njegovih metastaza (vidjeti, na primjer, Brooks *et al.*, *Cell* 79 (1994) 1157; Carron *et al.*, *Cancer Res.* 58 (1998) 1930; Yun *et al.*, *Cancer Res.* 56 (1996) 1268; ili gore navedene reference). Pokazalo se da je kombinacija $\alpha_v\beta_3$ antagonista s drugim poznatim antitumorskim liječenjima vrlo djelotvorna za liječenje tumora i metastaza (vidjeti Lode *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 1591).

45 Friedlander *et al.*, *Science* 270 (1995) 1500, opisali su $\alpha_v\beta_3$ antagoniste koji inhibiraju bFGF - inducirane procese angiogeneze u oku štakora, to svojstvo može se primijeniti u liječenju retinopatija i psorijaze. Storgard *et al.*, *J. Clin. Invest.* 103 (1999) 47, opisali su primjenu $\alpha_v\beta_3$ antagonista u liječenju artritisa i sličnih bolesti.

Djelovanje na $\alpha_v\beta_3$ vitronektinski receptor ili na interakcije u kojima je uključen pruža mogućnost djelovanja na različite stadije bolesti za liječenje i profilaksu kojih postoji stalna potreba za odgovarajućim farmaceutskim aktivnim sastojcima.

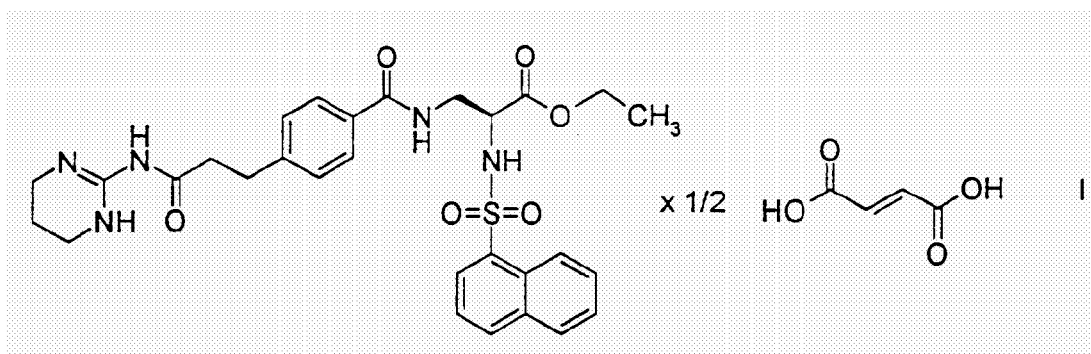
5 Već su opisani različiti antagonisti integrina uključujući $\alpha_v\beta_3$ antagoniste. Kao primjeri mogu se spomenuti spojevi opisani u EP-A-820991, European Patent Application 99102916.6, WO-A-93/1 9046, WO-A-94/12181, WO-A-95/32710, WO-A-98/00395, WO-A-98/23451 ili WO-A-99/32457. Neki derivati sulfonamida koji su izrazito jaki $\alpha_v\beta_3$ antagonisti i inhibitori resorpcije kostiju opisani su u Međunarodnoj patentnoj prijavi PCT/EP99/00242 i njenim odgovarajućim prijavama. Navedeni sulfonamidni derivati uključuju (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionsku kiselinu i njene estere. Etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionat koji se in vivo hidrolizira u (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionsku kiselinu koja je stvarni $\alpha_v\beta_3$ antagonist, pokazuje posebno povoljni farmakološki profil.

15 Prema postupku priređivanja opisanom u Međunarodnoj patentnoj prijavi PCT/EP99/00242, etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionat se dobiva u obliku kloridne soli. (I) pak, ispostavilo se da kloridna sol, koja se prema postupku iz Međunarodne patentne prijave PCT/EP99/00242 izolira koncentriranjem otopine slobodnog estera u kloridnoj kiselini i nakon toga liofilizira, ne može izolirati ni pročišćavati kristalizacijom ili barem taloženjem. Prema tome kloridna sol etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata teško bi se mogla primjeniti u farmaceutskim pripravcima kao farmakološki aktivna ljekovita supstanca za čije je sastojke zakonodavac postavio uvjet da imaju točno određeni stupanj čistoće, i kako za ciljni produkt industrijske sinteze tako i za postupak priređivanja, izoliranja i čišćenja ljekovite supstance treba se pridržavati uvjeta i radnih postupaka koji su točno određeni zakonskim odredbama.

25 Soli etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata također se ne mogu kristalizirati ili barem istaložiti s različitim drugim kiselinama te stoga ne mogu biti priređeni na industrijskom nivou na izvediv, radno i financijski efikasan način. Cilj ovog izuma je dobivanje etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata u odgovarajućem obliku koji omogućuje lako pridržavanje potrebnih stupnjeva čistoće i ispunjavanje zahtjeva koji se odnose na industrijsku sintezu kao i galenskih zahtjeva.

30 Ovaj cilj je, iznenađujuće, postignut, primjenom hemifumaratnih soli etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata koje sadrže etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionat i fumarnu kiselinu u molarnom omjeru 2 : 1 (ili približno 2 : 1), tj. koji sadrže 1/2 (- 0,5) (ili približno 1/2) mola fumarne kiseline po molu etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata. Stoga, je predmet ovog izuma (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionat hemifumarat s formulom (I).

40

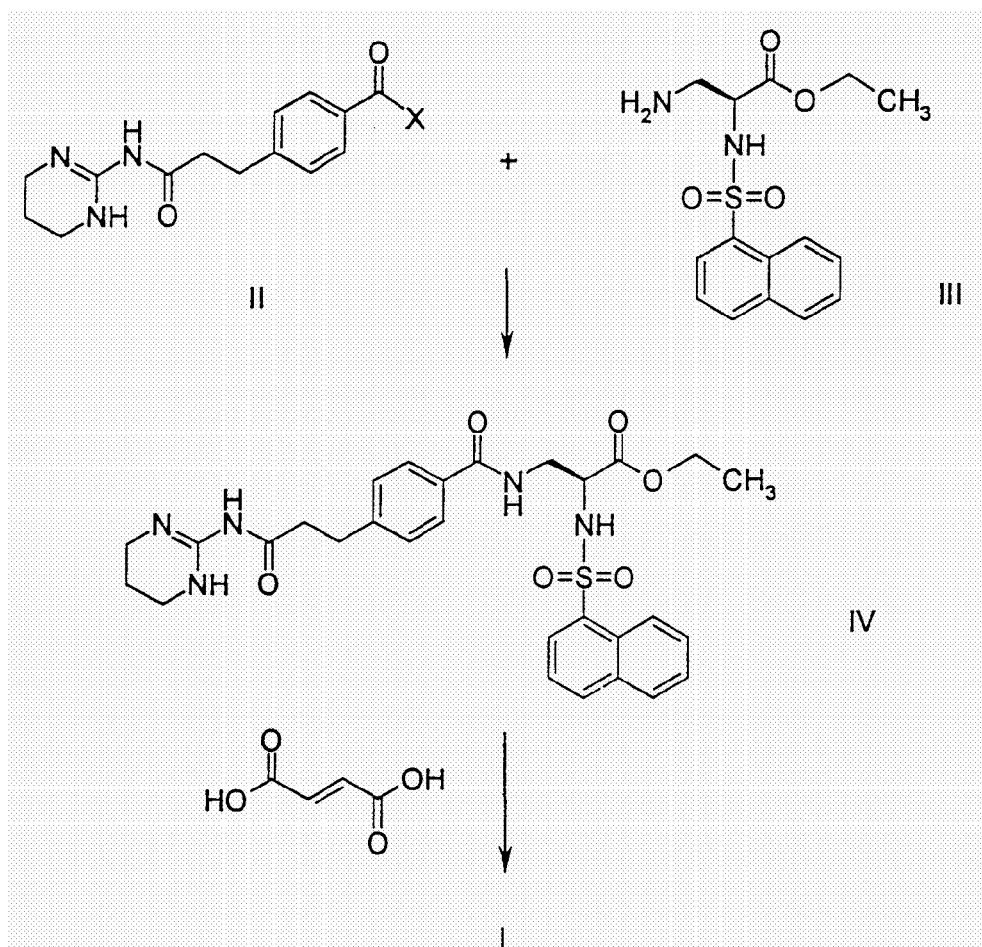


45 Navedene soli s formulom (I) imaju povoljna fizičko - kemijska svojstva koja se nije moglo predvidjeti kao to da nisu higroskopične i da su stabilne. Mogu se lako izolirati taloženjem, na primjer iz reakcijske otopine dobivene u postupku sinteze, i, ako je poželjno čišćenje, mogu biti istaložene u definiranim uvjetima, na primjer iz otopine u etanolu. Time spoj ispunjava zakonske i tehničke uvjete koji se odnose na ljekovite supstance.

50 Spoj s formulom (I) može se prirediti uobičajenim postupcima za priređivanje kiselinskih adicijskih soli spajanjem slobodnog etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata koji se može dobiti kao in situ međuprodukt kako je opisano u Međunarodnoj patentnoj prijavi PCT/EP99/00242, s oko 0,5 mola fumarne kiseline po molu ili u odgovarajućem suvišku, na primjer 0,55 ili 0,6 mola

fumarne kiseline po molu, u otopalu ili sredstvu za razrjeđivanje, ili se može prirediti iz druge soli etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata koja se može dobiti kao međuprodukt u sintezi, izmjenom aniona. Spoj s formulom (I) može se poželjno prirediti postupkom koji uključuje novu strategiju sinteze za dobivanje etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata, nakon čega slijedi pretvaranje posljednjeg u hemifumarat s formulom (I). Taj novi postupak koji pruža željeni spoj jednostavnim konvergentnim postupkom s visokim prinosom i koja je prikazana u daljnjem tekstu, još je jedan predmet ovog izuma.

Za novi postupak koji omogućava priređivanje etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata s formulom (IV) i njegovih soli, posebno hemifumarata s formulom (I), karakterističan je korak kondenzacije u kojem reagiraju 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeva kiselina ili njeni derivati s formulom (II) i etil (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionat s formulom (III), ili sol ili soli bilo kojeg ili oba spoja. Tako dobiveni spojevi s formulom (IV) mogu se iza toga prevesti u kiselinske adicijske soli korištenjem kiseline, na primjer korištenjem fumarne kiseline kako bi se dobio spoj s formulom (I).



Skupina COX u spojevima s formulom (II) može biti skupina karboksilne kiseline COOH ili reaktivnog derivata karboksilne kiseline, na primjer halida karboksilne kiseline kao što je klorid karboksilne kiseline ili bromid karboksilne kiseline, reaktivnog estera karboksilne kiseline, kao što je odgovarajući arilni ester, kao što je fenil ester, p-nitrofenil ester ili pentafluorofenil ester, azolid karboksilne kiseline kao što je imidazolid, ili skupina koja je obično prisutna samo kao međuprodukt u otopini kao što je mješoviti anhidrid, na primjer mješoviti anhidrid ugljične kiseline dobiven iz karboksilne kiseline i izobutil kloroformata, ili aktivnog estera kao što je 1-hidroksibenzotriazolil ester ili N-hidroksisukcinimidil ester. X u formuli (I) tako može biti hidroksilna skupina ili odlazeća skupina, na primjer, hidroksilna skupina, atom klora ili broma, nesupstituirani ili supstituirani fenil, izobutoksikarboniloksilna skupina, itd. Poželjno, X je hidroksilna skupina ili atom klora, još poželjnije atom klora.

Soli spojeva s formulama (II) i (III) koje se mogu primijeniti u reakcijama mogu biti na primjer hidrohalidi kao što je hidroklorid ili hidrobromid, soli drugih anorganskih kiselina kao što je sulfatna kiselina ili organskih karboksilnih kiselina ili sulfonskih kiselina kao što su trifluoroctena kiselina ili p-toluensulfonska kiselina. Može biti povoljno

upotrijebiti spoj s formulom (II) i / ili spoj s formulom (III) u obliku soli jer se u prethodnom postupku dobivanja spojevi s formulom (II) i / ili s formulom (III) dobivaju u obliku soli i time se izbjegava dodatni korak i / ili je s soli lakše baratati u industrijskom procesu i / ili je sol stabilnija u odnosu na slobodni spoj. Na primjer, ako se u prethodnom priređivanju spoja formula (III) etilna esterska skupina dobije iz esterifikacijom odgovarajuće karboksilne kiseline etanolom u prisutnosti kiseline kao što je kloridna kiselina ili sumporne kiseline, spoj s formulom (III) dobije se kao kiselinska adicijska sol s tom kiselinom na amino jedinici, i k tome takva sol spoja s formulom (III) je za vrijeme stajanja stabilnija nego slobodni amin. Slično, spoj s formulom (II) u kojem je X atom klora, na primjer, može se u prethodnom priređivanju dobiti u obliku soli koju tvori guanidilna skupina i takva sol može biti stabilnija i s njom se lakše barata. Poželjno je da se spoj s formulom (III) koristi u reakciji s spojem s formulom (II) u obliku soli, posebno u obliku hidrokloridne soli. U slučaju kad je X atom klora ili broma, spoj s formulom (II) se tada također poželjno koristi kao odgovarajuća hidrohaliidna sol. U slučaju kad je X hidroksilna skupina spoj s formulom (II) može biti u obliku unutarnje soli (ili betaina ili zwitteriona) koji sadrži negativno nabijenu karboksilnu skupinu i pozitivno nabijenu gvanidilnu skupinu, te vrste soli također su obuhvaćene ovim izumom.

Reakcije spojeva formula (II) i (III) koje daju spojeve s formulom (IV) provode se u uobičajenim uvjetima za dobivanje amida iz amina i karboksilne kiseline ili njihovih derivata koji su dobro poznati onima upoznatim sa stanjem tehnike, uključujući postupke i uvjete poznate iz kemije peptida. Pojediniosti takvih reakcija mogu se naći u uobičajenoj referentnoj literaturi kao što je Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Postupci u organskoj kemiji), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974; ili J. March, Advanced Organic Chemistry (Napredna organska kemija), treće izdanje, John Wiley & Sons, 1985.

Kad se u reakciji koristi spoj s formulom (II) u kojem je COX COOH, prvo ga se in situ aktivira s uobičajenim sredstvom za aktiviranje karboksilnih kiselina kao što su, na primjer, karboimidi kao N,N'-dicikloheksilkarbodiimid ili N,N'-diizopropilkarbodiimid, uronium soli kao O-((cijano(etoksikarbonil)metilen)amino)-N, N, N', N'-tetrametiluronij tetrafluoroborat (TOTU) ili O-(7-azabenzotriazol-1-y)-N,N,N',N'-tetrametiluronij heksafluorofosfate (HATU), ili propil fosfonij anhidrid. Aktivacija se također može provesti tako da kao međuprodukt in situ nastane jedan od spojeva s formulom (II) koji je već prethodno spomenut, na primjer imidazolid u reakciji s 1,1'-karbonildimidazolom, ili mješani anhidrid ugljične kiseline u reakciji s alkil kloroformatom ili kiselinskim halidom, ili kiselinski klorid u reakciji s sredstvom za kloriranje kao što je tionil klorid ili oksalil klorid. Aktiviranje se može provesti u uobičajenim uvjetima. Na primjer, aktiviranje s alkil kloroformatom, karboimidom ili uronij soli obično se provodi u inertnom aprotičnom otapalu kao što je ugljikovodik ili klorirani ugljikovodik kao što je toluen ili diklorometan, eteru kao što je tetrahidrofur, dioksan ili dimetoksietan, esteru kao što je etil acetat, amidu kao što je N,N-dimetilformamid ili N-metilpirolidon, nitrilu kao što je acetonitril, ili smjesi tih otapala pri temperaturama između -10 °C do oko sobne temperature. Aktivirana karboksilna kiselina tada reagira s spojem s formulom (III), obično pri temperaturama između -10 °C do oko sobne temperature. Obično se aktiviranje i slijedeća reakcija s spojem s formulom (III) provode u prisutnosti baze kao što je, na primjer, terciarni amin kao trietilamin, N,N-diizopropiletilamin ili N-metilmorfolin koje baze također oslobađaju slobodni amin s formulom (II) u slučaju kad se upotrijebe njihove soli i osiguravaju da na kraju bude prisutan slobodni spoj s formulom (IV). Navedene baze i otapala kao što su navedeni ugljikovodici, eteri, amidi ili nitrili također se mogu koristiti kad spoj s formulom (II) u kojem je COX ester karboksilne kiseline, reagira s spojem s formulom (III) ili njegovom soli, takva se reakcija obično provodi pri temperaturama od -10 °C do oko 80 °C.

Kad se koristi spoj s formulom (II) u kojem je X atom klora ili broma, naročito klora, osim otapala kao što ugljikovodici ili klorirani ugljikovodici kao što je toluen, kloroform ili diklormetan, etera kao što je tetrahidrofur, dioksan ili dimetoksietan, estera kao što je etil acetat, amida kao što je N,N-dimetilformamid ili N-metilpirolidon ili nitrila kao što je acetonitril, ili smjese tih otapala, reakcija se također može provesti u vodi ili u smjesi jednog ili više navedenih otapala i vode, i naročito je povoljno da se provodi u dvofaznom sistemu vode i organskog otapala koje se u znatnoj mjeri ne miješa s vodom, na primjer smjesi ugljikovodika i kloriranog ugljikovodika, na primjer diklormetana, i vode ili u smjesi estera, na primjer etil acetata i vode.

Kako bi se dobio slobodni spoj s formulom (IV), obično se provede reakcija spoja s formulom (II) u kojem je X atom klora ili broma s spojem s formulom (III) u prisutnosti dovoljne količine baze koja sakuplja halovodik koji nastaje u reakciji i kojom se također, u slučaju kad se koristi sol spoja s formulom (III), oslobađa slobodni amin. Osim terciarnih amina kao što su, na primjer, trietilamin ili piridin također se mogu povoljno koristiti anorganske baze kao što su na primjer hidrogen karbonat kao što je litij karbonat, natrij karbonat, kalij karbonat, cezij karbonat, magnezij karbonat ili kalcij karbonat, ili hidroksidi kao što je natrij hidroksid, kalij hidroksid ili kalcij hidroksid, ili smjesa takvih baza. Upotreba anorganskih baza naročito se preporuča kad se reakcija provodi u vodenom mediju. Ovisno o predviđenim tehničkim detaljima reakcije spoja s formulom (II), u kojem je X atom klora ili broma, s spojem s formulom (III), posebno su pogodne neke baze i neki načini uvođenja tih baza u reakcijsku smjesu. Na primjer, u slučaju kad se u dvofaznom sistemu koristi hidrogen karbonat, može biti poželjno da se cijela količina baze uvede na početku, dok kad se koristi hidroksid može biti poželjno da se baza dodaje postepeno za vrijeme reakcije. Također može biti povoljno da se baza dodaje na takav način da se pH održava u određenom rasponu, na primjer za vrijeme reakcije spoja s formulom

(II), u kojem je X atom klora ili broma, s spojem s formulom (III), pH se održava od oko 5 do oko 10, naročito od oko 7 do oko 9.

5 Reakcija spoja s formulom (II), u kojem je X atom klora ili broma s spojem s formulom (III) obično se provodi pri temperaturama od oko 0 °C do oko 40 °C, poželjno pri temperaturama od oko 10 °C do oko 30 °C, naročito poželjno pri sobnoj temperaturi.

Općenito, ovisno o specifičnim načinima provođenja reakcije, molarni odnos spojeva s formulama (II) i (III) obično je od oko 1,1 : 1 do oko 1 : 1,1, poželjno oko 1 : 1. Kao prvi se može uvesti spoj s formulom (II), naročito ako se koristi spoj s formulom (II) u kojem je X hidroksilna skupina, a spoj s formulom (III) se naknadno dodaje u jednom ili više obroka ili kontinuirano. Isto tako spoj s formulom (III) može se uvesti prvi a zatim se naknadno dodati spoj s formulom (II), u jednom ili više obroka ili kontinuirano ili se obje komponente istovremeno odmjerne u reakcijsku posudu. Spojevi s formulama (II) i (III) mogu se upotrijebiti u obliku otopina ili suspenzija ili kao krutine. Ovisno o detaljima reakcije, reakcija spojeva s formulama (II) i (III) obično je gotova ubrzo nakon miješanja reakcijskih komponenata i miješanje otopine ne treba nastaviti duže od nekoliko sati, na primjer 0,5 do 8 sati.

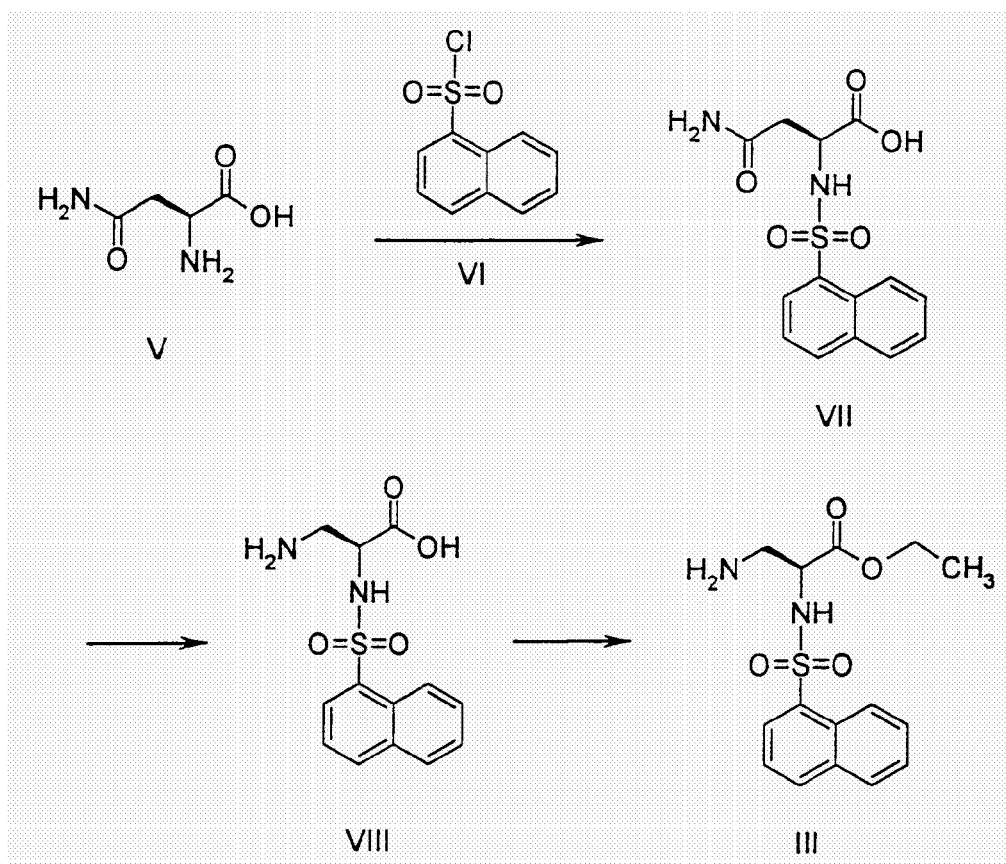
Obrada reakcijske smjese ovisi o specifičnom načinu na koji se reakcija provodila. Uglavnom, obrada se može provesti korištenjem uobičajenih koraka obrade kao što je dodavanje vode i / ili organskih otapala, podešavanje pH, odvajanja faza, izvođenja ekstrakcije, ispiranja, sušenja, filtriranja, uparavanja itd.. U slučaju kad se reakcija spoja s formulom (I) provodi u sistemu voda - organsko otapalo, obrada se poželjno provodi dodavanjem vode kako bi se dobio dvofazni sistem, ako je potrebno podešavanjem pH tako da bude blago bazičan, odvajanjem faza, ako je potrebno ekstrahiranjem vodene faze, sušenjem i ako je potrebno koncentriranjem ili uparavanjem organske faze. U slučaju kad se reakcija provodi u smjesi otapalo koje se ne miješa s vodom - voda, poželjno je da se obrada provodi na takav način. U slučaju kad se reakcija provodi u smjesi organsko otapalo koje se miješa s vodom - voda poželjno je da se obrada provede tako da se pod sniženim tlakom prvo ukloni otapalo, tada se doda otapalo koje se ne miješa s vodom i voda kako bi se dobi dvofazni sistem i nastavi kako je prethodno opisano. U svim ovim poželjnim postupcima obrade slobodni spoj s formulom (IV) dobiva se izravno iz otopine u organskom otapalu ili, ako se uparavanjem potpuno ukloni otapalo, u obliku ostatka nakon uparavanja koji se tada može otopiti u željnom organskom otapalu.

30 Za dobivanje željene kiselinske adicijske soli spojeva s formulom (IV), dobivena otopina spoja s formulom (IV) pomješa se s željenom kiselinom. Kiselina se može koristiti u čistom obliku ili u obliku otopine ili suspenzije i bilo kiselina može biti dodana otopini spoja s formulom (IV), ili otopina spoja s formulom (IV) može biti dodana kiselini. Poželjna količina kiseline ovisi o pojedinosti nastajanja određene soli. U slučaju kad se treba prirediti 1 : 1 kiselinska adicijska sol, kiselina se obično koristi u molarnom omjeru oko 1 : 1. ili u molarnom suvišku od oko 1,3 : 1 ili od oko 1,1 : 1 do oko 1 : 1 gdje se molarni omjer kiseline može pogodno odrediti prema molarnom omjeru ishodnog spoja s formulama (II) ili (III). U slučaju kad se treba prirediti 2 : 1 kiselinska adicijska sol koja sadrži dva mola spoja s formulom (I) po molu kiseline, kiselina se obično koristi u molarnom omjeru oko 0,5 : 1. (to jest 0,5 mola kiseline po 1 molu spoja (IV)) ili u molarnom suvišku od oko 0,65 : 1 do oko 0,5 : 1 ili od oko 0,55 : 1 do oko 0,5 : 1. Ako se nastala sol ne može kristalizirati ili istaložiti iz otopine, izolira se uparavanjem ili liofilizacijom, i ako je poželjno, produkt se podvrgava postupcima čišćenja. Ako ta nastala sol kristalizira ili taloži iz otopine, količina otapala i temperatura se poželjno podeše tako da kristalizacija ili taloženje produkta počnu iz bistre otopine.

U slučaju kad se želi prirediti hemifumarat spoja s formulom (IV), tj. spoj s formulom (I), u dobivenu otopinu spoja s formulom (IV) doda se poželjno 0,5 molova fumarne kiseline, što se pogodno proizlazi iz molarnih odnosa ishodnih spojeva s formulama (II) ili (III), na primjer izravno u njenu osušenu i djelomično uparenu otopinu u diklorometanu ako se to otapalo koristi za reakciju spojeva s formulama (II) i (III) i / ili za ekstrakcijsku obradu. Nakon spajanja fumarne kiseline i spoja s formulom (IV) može biti poželjno da se smjesa prvo zagrije na, na primjer, oko 30 °C do oko 40 °C kad se koristi diklorometan, kako bi se dobila bistra otopina, iz koje otopine nakon hlađenja počinje taloži ili može taložiti spoj s formulom (I). Kako bi se dovršilo taloženje, suspenzija se može ohladiti na temperaturu od oko -10 °C do oko 5 °C, ili od -5 °C do oko 0 °C, i / ili se može dodati otapalo u kojem je ta sol slabo topljiva. Čvrsti hemifumarat spoja s formulom (I) se tada odvaja filtriranjem ili centrifugiranjem, ispere, i ako se želi, suši i / ili čisti. Produkt se dobiva s visokim prinosom i visokom čistoćom.

Ishodni spojevi s formulama (II) i (III) koji se koriste u gore opisanoj reakciji mogu se dobiti kako je niže opisano. Pripemanje etil (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionata s formulom (III) ili njegove soli može početi od (S)-asparagina (=L)-asparagin) s formulom (V) koji se lako može dobiti u optički čistom obliku. U spoju s formulom (V) amino skupina se prvo sulfonira u uobičajenim uvjetima s reaktivnim derivatom naftalen-1-sulfonske kiseline, na primjer s naftalen-1-sulfonil kloridom s formulom (VI), obično u prisutnosti baze pri temperaturama od oko 0 °C do sobne temperature. Ta reakcija se može pogodno provesti u smjesi organskog otapala i vode, na primjer u smjesi tetrahidrofurana i vode ili dimetoksietana i vode, uz korištenje hidroksida alkalnog metala kao baze, na primjer natrij

hidroksida, uz održavanje pH u alkalnom području, na primjer pri oko 12. Sastojci se obično mogu koristiti u molarnom omjeru od oko 1 : 1.



5

Karbamoilna skupina dobivena iz derivata jantarne kiseline s formulom (VII) može se tada prevesti u amino skupinu kako bi se pomoću Hofmannove razgradnje dobio derivat 3-aminopropionske kiseline s formulom (VIII), tj. djelovanjem otopine klora ili broma u vodenom hidroksidu alkalnog metala, na primjer natrij hidroksidu ili kalij hidroksidu, ili hipohalitu alkalnog metala koji je aktivan sastojak takve otopine. Detaljni opis kako se poželjno provodi Hofmannova razgradnja korištenjem broma i natrij hidroksida uglavnom su niže opisani u odjeljku s primjerima, prema postupku kojeg su opisali Amato *et al.*, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 9533. Produkt s formulom (VIII) može se pogodno izolirati iz vodene reakcijske smjese zakiseljivanjem do pH od oko 6,5 do 7 pri kojem unutarnja sol taloži.

10

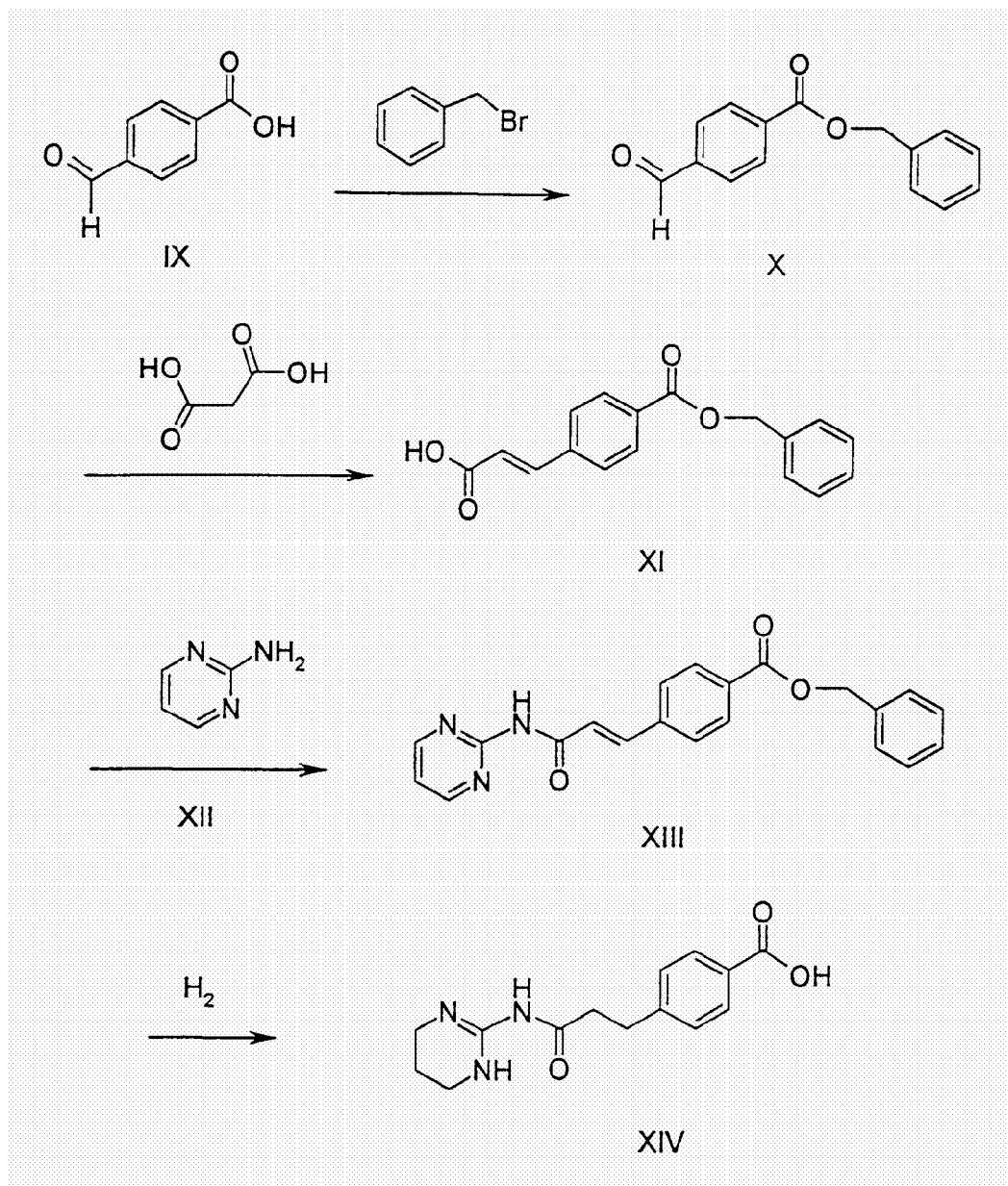
Esterifikacija spoja s formulom (VIII) kako bi se dobio spoj s formulom (II) ili njegova sol može se provesti u uobičajenim uvjetima, na primjer s etanolom u prisutnosti kiseline kao katalizatora kao što je plinoviti klorovodik ili sumporna kiselina pri temperaturama od oko 20 °C do temperature vrenja etanola. Poželjno je da se u postupku kiselinske esterifikacije koristi više od 1 ekvivalenta kiseline kako bi nastali aminoester s formulom (VIII) bio prisutan kao odgovarajuća kiselinska adicijska sol koja se lako može izolirati i ima veću stabilnost pri skladištenju. Poželjno je da se esterifikacija provodi propuštanjem klorovodika kroz suspenziju spoja s formulom (VII) u etanolu i izoliranjem produkta u obliku hidroklorida spoja s formulom (VIII).

20

Priveđivanje 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeve kiseline ili njenih derivata s formulom (II) ili njene soli može početi od komercijalne soli 4-formilbenzojeve kiseline s formulom (IX). Pri uobičajenim uvjetima kako je opisano u, na primjer, Hu *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 5 (1997) 1873, kiselina s formulom (IX) prvo se prevede u odgovarajući ester s, na primjer, benzil halidom kao što je benzil bromid u poznati benzilni ester s formulom (X). Kako bi se postiglo takvo O-alkiliranje obično se provede reakcija kiseline i benzil halida u otapalu ili sredstvu za razrjeđivanje, na primjer u amidu kao što je N,N-dimetilformamid, u prisutnosti baze kao što je, na primjer, kalij karbonat pri sobnoj temperaturi ili povišenoj temperaturi. Benzil ester s formulom (X) može se izravno primijeniti u slijedećem koraku u sirovom obliku bez daljnjeg čišćenja.

30

Ester s formulom (X) se tada kondenzira s malonskom kiselinom u uvjetima Knoevenagelove reakcije da bi se dobio derivat cinamične kiseline s formulom (XI). Kad se Knoevenagelova kondenzacija provodi u klasičnim uvjetima, u piridinu u prisutnosti piperidina pod povratnim hladilom, prinos nastalog spoja s formulom (XI) veći je od 95 % (izračunato prema formilbenzojevoj kiselini s formulom (IX)).



- 5 Kako bi se olakšao tok reakcije s 2-aminopirimidinom s formulom (XII) da bi se dobio benzil4-(2-(pirimidin-2-ilkarbamoil)vinil)benzoat s formulom (XIII), karboksilno kiselinu s formulom (XII) prvo se zgodno aktivira ili prevede u reaktivniji derivat karboksilne kiseline. Gornja objašnjenja koja se odnose na aktiviranje karboksilne kiseline s formulom (II) u kojoj je X hidroksilna skupina odgovarajuće se može primjeniti na aktiviranje spoja s formulom (XI). Na poželjni način, spoj s formulom (XI) se prevede u kiselinu, naročito kiselinu klorid, tj. spoj s formulom (XI) u kojem je COOH skupina prevedena u COCl pomoću sredstva za kloriranje kao što je tionil klorid ili oksalil klorid pri uobičajenim uvjetima. Kiselina s formulom (XI) može reagirati s, na primjer, suviškom tionil klorida, ako se želi u inertnom otapalu kao što je ugljikovodik, ili klorirani ugljikovodik kao što je toluen, dok ne prestane razvijanje sumpornog dioksida i klorovodika. Nakon uklanjanja otapala i / ili suviška tionil klorida, sirovi kiselinu klorid (ili neki drugi derivat spoja s formulom (XI) koji je upotrijebljen umjesto kiselinu klorida) tada reagira s 2-aminopirimidinom u uobičajenim uvjetima za dobivanje amida. Gornji opisi u vezi s reakcijom spojeva s formulama (II) i (III) odgovarajuće se odnose na ovu reakciju. Obično se reakcija provodi u prisutnosti baze, u ovom slučaju naročito terciarnog amina kao što je trietilamin ili poželjno piridin, u inertnom otapalu ili sredstvu za razrjeđivanje kao što je, na primjer, ugljikovodik ili klorirani ugljikovodik kao diklorometan ili eter ili ester pri temperaturama od oko -10 °C do oko 20 °C .
- 10
- 15
- 20 Tada se u dobivenom spoju s formulom (XIII) dvostruka veza u CH=CH-CO-N dijelu reducira na jednostruku vezu, heteroaromatski pirimidin-2-il dio se reducira na 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il dio i benzil esterska skupina se odcijepi da bi se dobila 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeva kiselina s formulom (XIV). Te tri

konverzije se mogu provesti istovremeno u jednom reakcijskom koraku, zvanom katalitičko hidrogeniranje. Stoga je poželjno da se strategija sinteze u ovom izumu nastavi preko benzil esterskih spojeva s formulama (X), (XI) i (XIII) i provede konverzija spoja s formulom (XIII) u spoj s formulom (XIV) uz cijepanje esterske veze katalitičkim hidrogeniranjem.

5

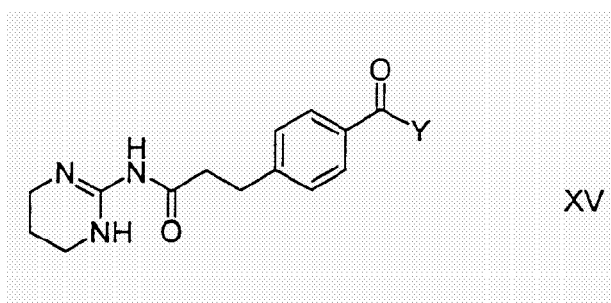
Katalitičko hidrogeniranje spoja s formulom (XIII) ili njegove soli u spoj s formulom (XIV) poželjno se provodi u prisutnosti uobičajenih katalizatora od plemenitih metala, na primjer katalizatora od paladija, rodija ili platine, naročito u prisutnosti paladija na ugljenu. Količina katalizatora ovisi o pojedinostima reakcije i željenoj brzini reakcije i može biti od, na primjer, 0,5 do 5 molnih % (prema spoju s formulom (XIII)). Kao otapalo ili sredstvo za razrjeđivanje, može se koristiti jedno ili više otapala kao što su octena kiselina, (C₁-C₄)-alkoholi kao što je metanol, etanol ili izopropanol, naročito izopropanol, eteri kao što je tetrahidrofuran ili dioksan, ili voda, na primjer smjesa octene kiseline s jednim od otapala: vodom, izopropanolom i dioksanom, naročito smjesa octene kiseline s vodom. Hidrogeniranje spoja s formulom (XIII) poželjno je provesti pri kiselom pH u prisutnosti karboksilne kiseline koja također može poslužiti kao otapalo ili anorganske kiseline, kao što je octena kiselina ili sumporna kiselina. Poželjno je korištenje slabe kiseline kao što je octena kiselina. Određivanje pritiska vodika ovisi o rapoloživoj tehničkoj opremi i može biti oko 1 bar ili do oko 2 bar, ili do oko 5 bar, ili veći. Hidrogeniranje se obično provodi pri temperaturama od oko 20 °C do oko 60 °C. Nakon uklanjanja katalizatora uobičajenim postupcima izolira se spoj s formulom (XIV) (koji je također spoj s formulom (II) gdje je X hidroksilna skupina). U slučaju kad se hidrogeniranje provodi u prisutnosti jake kiseline kao što je klorovodična kiselina ili sumporna kiselina, poželjno je da se produkt potpuno prevede u odgovarajuću kiselinsku adicijsku sol spoja s formulom (XIV), ili se kiselina neutralizira i produkt se potpuno prevede u slobodni spoj s formulom (XIV) (koji može biti unutarnja sol).

Za dobivanje spoja s formulom (II) u kojem je X atom klora ili broma, spoj s formulom (XIV) se prevede u halid karboksilne kiseline uobičajenim sredstvom za kloriranje, na primjer tionil kloridom ili oksalil bromidom. Poželjno je spoj s formulom (XIV) prevesti u kiselinski klorid tj. spoj s formulom (II) u kojem je X klor, reakcijom u suvišku tionil klorida, na primjer 1,2 do 2 mol tionil klorida po molu spoja s formulom (XIV). Suvišak tionil klorida može se također koristiti kao otapalo ili sredstvo za razrjeđivanje ili dodati inertno otapalo kao što je ugljikovodik i klorirani ugljikovodik, kao toluen ili diklorometan koji se nakon završetka reakcije, zajedno s suviškom tionil klorida, mogu ukloniti uparavanjem pod sniženim tlakom. Reakcija se obično provodi pri povišenim temperaturama od oko 40 °C do oko 100 °C. Halovodik koji nastaje za vrijeme pretvaranja spoja s formulom (XIV) u kiselinski halid veže se na guanidinski dio u molekuli čime nastaje halovodična adicijska sol. Kiselinski halid je poželjno izolirati u obliku čvrste halovodične soli koja se može izravno koristiti u reakciji s spojem s formulom (III) kako je gore objašnjeno.

Kao cjelina, gore opisani proces pripremanja spojeva s formulom (I) iz spojeva s formulama (II) i (III), uzet zajedno s gore opisanim procesima pripremanja ishodnih spojeva s formulama (II) i (III) omogućava dobivanje spoja s formulom (I) na jednostavan način i s izuzetno visokim ukupnim prinosom iz lako dobavljivih ishodnih materijala. Između mogućih strategija izgradnje molekula s formulom (I) (ili s formulom (IV)), jedinstveni način koji se u ovom postupku mali građevni blokovi spajaju u određene međuprodukte koji se zatim spajaju kako bi se dobili konačni ciljani spojevi, tako se dokazuje da je izuzetno uspješan. Pri svakoj brzini, dobiveni prinos ovog postupka znatno je veći nego prinos spoja s formulom (I) koji bi se dobio kada bi se slijedio postupak dobivanja međuprodukta spoja s formulom (IV) iz Međunarodne patentne prijave PCT/EP99/00242, i ovaj postupak je jednostavniji i lakše primjenjiv na industrijskom nivou nego onaj iz Međunarodne patentne prijave PCT/EP99/00242. Značajni dio prednosti ovog postupka bazira se na primjeni ključnih međuprodukata s formulama (II) i (XIV), tj. na korištenju 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeve kiseline i njenih derivata, i na povoljnom postupku za njihovo pripremanje, naročito na jednostavnom pripremanju spoja s formulom (XIV) hidrogeniranjem prekursora s formulom (XIII) kojim se u jednom koraku dovršava uklanjanje zaštite benzilne skupine u benzojevoj kiselini i redukcija i dvostruke veze u cinamičnoj kiselini kao i dvostruke veze u pirimidinskom prstenu.

Stoga su predmet ovog izuma također i spojevi s formulom (II) i (XIV) koji su vrijedni međuprodukti za pripremanje farmakološki aktivnog spoja kao što je hemifumarat s formulom (I) ili drugih soli spojeva s formulom (IV), ili spojeva koji sadrže 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilni dio. Predmet ovog izuma su naročito spojevi s formulom (XV)

50



u kojima je Y hidroksilna skupina, atom klora ili broma, i njihove soli. Primjeri soli spojeva s formulom (XV) su klorovodične soli ili bromovodične soli koje će biti naročito važne u slučajevima kad je Y atom klora ili broma. Spoj s formulom (XV) u kojem je Y hidroksilna skupina i koji nije kiselinska adicijska sol na gvanidinskom dijelu također je obuhvaćen s formulom (XV) i ovim izumom kao unutarnja sol (ili betain). Poželjni spojevi s formulom (XV) su oni spojevi u kojima je Y hidroksilna skupina ili atom klora, i njihove soli, tj. 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeva kiselina i 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoil klorid i njihove soli, naročito hidrokloridna sol, u slučaju spoja s formulom (XV) u kojem je Y atom klora. Daljnji predmeti ovog izuma su gore navedeni izuzetno jednostavni i vrlo efikasni postupci pripremanja 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeve kiseline ili njenih soli hidrogeniranjem benzil 4-(2-(pirimidin-2-ilkarbamoil)vinil)benzoata ili njegovih soli, kao i benzil 4-(2-(pirimidin-2-ilkarbamoil)vinil)benzoata s formulom (XIII) ili njegovih soli koje su ishodni materijali za navedene postupke.

Spoj s formulom (I) je vrijedan farmakološki aktivan spoj pogodan za, na primjer, terapiju i profilaksu koštanih poremećaja, tumorskih oboljenja, kardiovaskularnih oboljenja ili upalnih stanja. Spoj s formulom (I) može se davati životinjama, poželjno sisavcima, naročito ljudima kao farmaceutski pripravak za terapiju i profilaksu. Može se davati sam ili u smjesi s drugim farmakološki aktivnim spojevima ili u obliku farmaceutskih pripravaka koji omogućavaju enteralno ili parenteralno davanje i koji, kao aktivni sastojak sadrže djelotvornu dozu spoja s formulom (I).

Ovaj izum se stoga odnosi na spojeve s formulom (I) koji se primjenjuju kao farmaceutski pripravak, na primjenu spoja s formulom (I) koji se primjenjuje za proizvodnju farmaceutskih pripravaka za terapiju i profilaksu gore navedenih i niže navedenih bolesti, na primjer za terapiju i profilaksu koštanih poremećaja i također za primjenu spojeva s formulom (I) za terapiju i profilaksu tih bolesti i postupaka za takvu terapiju i profilaksu. Ovaj izum se nadalje odnosi na farmaceutske pripravke (ili farmaceutske preparate) koji sadrže djelotvornu dozu spoja s formulom (I) i uobičajeni farmaceutski prihvatljiv nosač, tj. jednu ili više farmaceutski prihvatljivu supstancu za nosač i/ili aditive.

Farmaceutski pripravci se mogu davati oralnim putem, na primjer, u obliku pilula, tableta, lakom presvučenih tableta, obloženih tableta, granula, tvrdih i mekih želatinskih kapsula, otopina, sirupa, emulzija, suspenzija ili smjesa za aerosol. Davanje se, pak, može provesti rektalno, na primjer u obliku supozitorija, ili parenteralno, na primjer intravenozno, intramuskularno ili subkutano, u obliku otopina za injektiranje, otopina za infuziju, mikrokapsula, implantata ili štapića, ili perkutano ili lokalno, na primjer u obliku masti, otopina, emulzija ili tinktura, ili na druge načine, na primjer u obliku aerosola ili sprejeva za nos.

Farmaceutski pripravci prema ovom izumu pripremaju se na način poznat *per se* i znan onima upoznatim s tehnikom, spoj s formulom (I) se pomiješa s jednim ili više farmaceutski prihvatljivih inertnih anorganskih i / ili organskih supstanci za nosače (ili ekscipijense) i/ili aditiva i, ako je poželjno s jednim ili više farmaceutski aktivnih spojeva i dovede u oblik pogodan za davanje i u oblik za doziranje koji se može koristiti u humanoj ili veterinarskoj medicini. Za proizvodnju pilula, tableta, presvučenih tableta, i tvrdih želatinskih kapsula može se koristiti, na primjer, laktoza, kukuruzni škrob ili njegovi derivati, talk, stearna kiselina ili njene soli itd. Supstance za nosače kod mekih želatinskih kapsula i supozitorija su, na primjer, masnoće, voskovi, polučvrsti i tekući polioli, prirodna ili otvrdnuta ulja, itd. Odgovarajuće supstance za nosače kod u proizvodnji otopina, na primjer otopina za injekcije, ili emulzija ili sirupa su, na primjer, voda, alkoholi, glicerol, polioli, sukroza, invertni šećer, glukoza, biljno ulje, itd. Odgovarajuće supstance za nosače kod mikrokapsula, implantata ili štapića su, na primjer, kopolimeri glikolne kiseline i mliječne kiseline. Farmaceutski pripravci obično sadržavaju 0,5 do 90 težinskih postotaka % spoja s formulom (I). Količina aktivnog sastojka s formulom (I) u farmaceutskim pripravcima obično je od 0,2 mg do oko 500 mg, poželjno od oko 1 mg do oko 200 mg ali, ovisno o vrsti farmaceutskog pripravka također može biti veći.

Uz aktivni sastojak s formulom (I) i supstancu nosača, farmaceutski pripravci mogu sadržavati aditive (ili pomoćne supstance) kao što su, na primjer, punila, sredstva za raspadanje, veziva, klizna sredstva, sredstva za vlaženje, stabilizatori, emulgatori, konzervansi, zaslađivači, boje, arome, sredstva za okus, punila, sredstva za razrjeđivanje, puferske supstance, otapala, sredstva za otapanje, sredstva za postizanje depot-efekta, soli za podešavanje osmotskog

tlaka, sredstva za oblaganje ili antioksidanse. Nadalje, uz spoj s formulom (I), pripravci mogu također sadržavati jedan ili više dodatnih terapijski ili profilaktički aktivnih sastojaka.

In vivo spoj s formulom (I) je antagonist vitronektinskih receptora i inhibira adheziju stanica. Na primjer, pokazuje svojstvo inhibiranja vezanja osteoklasta na površinu kosti i time inhibira resorpciju kosti pod djelovanjem osteoklasta. Djelovanje spoja s formulom (I) može se demonstrirati, na primjer, dolje opisanim testom. Zbog antagonističkog djelovanja prema vitronektinskim receptorima spoj s formulom (I) općenito je pogodan za terapiju i profilaksu stanja koja su uzrokovana interakcijom između vitronektinskih receptora i njegovih liganada u procesu interakcije stanica-stanica ili u procesu interakcije stanica-matriks, ili onom na koji se može utjecati inhibicijom takvih procesa interakcije ili za prevenciju, poboljšanje ili terapiju onih stanja kod kojih je poželjna inhibicija takvih interakcija. Kao što je na objašnjeno na početku, te interakcije imaju ulogu u, na primjer, resorpciji kostiju, u angiogenezi ili u proliferaciji stanica glatkih mišića krvnih žila. Stoga je spoj s formulom (I) pogodan, na primjer, za prevenciju, poboljšanje ili terapiju bolesti koje su barem djelomično uzrokovane nepoželjnim opsegom resorpcije kosti, angiogeneze ili proliferacije stanica glatkih mišića krvnih žila.

Bolesti kostiju za čiju se terapiju ili prevenciju može koristiti spoj s formulom (I) su posebno osteoporozna, hiperkalcemija, osteopenija, na primjer ona uzrokovana metastazama, dentalni poremećaji, hiperparatiroidizam, periartikularne erozije kod reumatoidnog artritisa i Pagetove bolesti. K tome, spoj s formulom (I) može se koristiti za poboljšanje, sprečavanje ili terapiju koštanih poremećaja uzrokovanih terapijom glukokortikoidima, steroidima ili kortikosteroidima ili nedostatkom seksualnih hormona. Za sve te poremećaje karakterističan je gubitak koštane mase koji je uzrokovan neravnotežom između stvaranja kosti i razgradnje kosti i na koji se može povoljno utjecati inhibicijom resorpcije kosti uzrokovane osteoklastima. Spoj s formulom (I) može se također povoljno koristiti kao inhibitor resorpcije kosti, na primjer u liječenju ili profilaksi osteoporozne, u kombinaciji s uobičajenim postupcima liječenja osteoporozne kao što su, na primjer, davanje bisfosfonata, estrogena, estrogena / progesterona (hormonska nadomjesna terapija ili HNT), agonista/antagonista estrogena (selektivni modulatori estrogenskih receptora ili SMERi), kalcitonina, analoga vitamina D, paratiroidnih hormona, sekretagoga hormona rasta, ili natrij fluorida (cf. Jardine *et al.*, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 31 (1996) 211). Davanje spoja s formulom (I) i drugih aktivnih sastojaka djelotvornih u liječenju ili profilaksi osteoporozne kao što su oni gore navedeni može se odvijati istovremeno ili jedno za drugim, bilo kojim redoslijedom. Za primjenu u takvom kombiniranom liječenju i profilaksi, spoj s formulom (I) i jedan ili više aktivnih sastojaka kao što su oni gore navedeni mogu biti prisutni zajedno u istom farmaceutskom pripravku, na primjer u tabletama, kapsulama ili granulama, ili može biti prisutan u dva ili više odvojenih farmaceutskih pripravaka koji mogu biti pakirani u istom pakovanju ili u dva ili više odvojenih pakovanja. Korištenje spoja s formulom (I) u takvoj kombiniranoj terapiji ili profilaksi i njihova primjena u proizvodnji farmaceutskih pripravaka za takvu kombiniranu terapiju ili profilaksu također su predmeti ovog izuma. Izum se nadalje odnosi na farmaceutske pripravke koji se sastoje od djelotvorne količine aktivnog spoja s formulom (I) zajedno s najmanje jednim dodatnim aktivnim sastojkom koji je djelotvoran u liječenju ili profilaksi osteoporozne ili inhibiciji resorpcije kosti, kao što su gore navedeni pripravci zajedno s uobičajenim farmaceutski prihvatljivim nosačem. Gornja objašnjenja o farmaceutskim pripravcima odgovarajuće se odnose na takve kombinirane farmaceutske pripravke.

Osim primjene za inhibiciju resorpcije kosti pod djelovanjem osteoklasta, spoj s formulom (I) može se koristiti za, na primjer, inhibiciju rasta tumora i tumorskih metastaza, i kao protuupalni lijek, za terapiju ili profilaksu reumatoidnog artritisa, za terapiju psorijaze, za terapiju ili profilaksu kardiovaskularnih poremećaja kao što su arterioskleroza ili restenoza, za terapiju ili profilaksu nefropatija ili retinopatija kao što je, na primjer, dijabetička retinopatija. Kao inhibitor rasta tumora i tumorskih metastaza spoj s formulom (I) može se povoljno koristiti u kombinaciji s uobičajenom terapijom za kancerozna oboljenja. Primjeri uobičajene terapijom za kancerozna oboljenja navedeni su u Bertino (izdavač), Enciklopedija kanceroznih oboljenja (Encyclopedia of Cancer), Academic Press, 1997 koja je ovdje navedena kao referenca. Sve gore navedene činjenice o primjeni spoja s formulom (I) u kombinaciji s uobičajenom terapijom za osteoporozu kao što su, na primjer, načini mogućeg davanja kombiniranih farmaceutskih pripravaka, odgovarajuće se odnose na primjenu spoja s formulom (I) u kombinaciji s uobičajenom terapijom za kancerozna oboljenja.

Kad se koristi spoj s formulom (I), doza se može kretati u velikom rasponu i, kako je uobičajeno, treba odgovarati individualnom stanju u svakom pojedinačnom slučaju. To ovisi, na primjer, prirodi i težini bolesti i općem stanju pojedinca koji se treba liječiti, ili o tome da li se radi o profilaksi. U slučaju oralnog davanja, da bi se postigli djelotvorni rezultati kod odrasle osobe teške oko 75 kg, dnevna doza je općenito 0,01 do oko 100 mg/kg, poželjno od oko 0,1 do oko 50 mg/kg, naročito od oko 0,1 do oko 5 mg/kg (u svakom navedenom slučaju mg po kg tjelesne težine). Dnevna doza se može razdijeliti na 2, 3 ili 4 davanja, naročito kad se daju relativno velike količine. Kao što je uobičajeno, ovisno o individualnoj reakciji, može biti potrebno povećati ili smanjiti dozu u odnosu na navedene doze.

Spoj s formulom (I) može se nadalje koristiti za dijagnostičke namjene ili kao pomagalo u farmakološkim ili biokemijskim istraživanjima u kojima je poželjno blokiranje vitronektinskog receptora ili djelovanje na interakcije stanica-stanica ili stanica-matriks.

Primjeri

1) 4-Benziloksikarbonilcinamična kiselina

5 a) Benzil 4-formilbenzoat

304 g (2 mol) 4-formilbenzojeve kiseline bilo je otopljeno u 1 l dimetilformamida (DMF), dodano je bilo 304 g (2,2 mol) kalij karbonata i onda je kroz 30 min dodavano još 261 ml (2,2 mol) benzil bromida pri oko 40 °C (egzotermna reakcija). Smjesa se miješala kroz daljnja 4 h pri 40 °C do 45 °C. Tada je reakcijska smjesa bila pretočena u 3 l smjese vode i leda i ekstrahirana četiri puta sa po 1 l etil acetata. Spojeni organski slojevi bili su osušeni na natrij sulfatu, filtrirani, a etil acetat je bio uklonjen pomoću rotirajućeg evaporatora pri sniženom tlaku. Dobiveno je 503 g ulja. Sirovi produkt izravno je korišten u slijedećem reakcijskom koraku.

15 b) 4-Benziloksikarbonilcinamična kiselina

245 g (2,4 mol) malonske kiseline bilo je otopljeno u 360 ml piridina (egzotermna reakcija, temperatura je porasla do oko 50 °C). Tada je bilo dodano 503 g sirovog benzil 4-formilbenzoata dobivenog u koraku a) i 20 ml piperidina, i smjesa je bila zagrijana do refluksiranja dok nije prestalo oslobađanje ugljik dioksida (oko 7 h). Smjesa je tada bila ohlađena do sobne temperature, tada je bilo dodano 2 l vode i produkt istaložen zakiseljavanjem smjese koja se miješala s 600 ml koncentrirane klorovodične kiseline do pH 1,8 pri 10 °C. Istaloženi produkt bio je odfiltriran, ispran s vodom i osušen pri 50 °C pod sniženim tlakom. Spojeni prinos koraka a) i koraka b): 529,1 g (97 %).

MS (CI): 283,2 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 12,58 (s, širok, 1H); 8,02 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,55 - 7,30 (m, 5H); 6,70 (d, 1H); 5,38 (s, 2H)

25

2) Benzil 4-(2-(pirimidin-2-ilkarbamoil)vinil)benzoat

Suspenzija 282,3 g (1 mol) 4-benziloksikarbonilcinamične kiseline bila je priređena u 2 l toluena i dodano je 108 ml (1,48 mol) tionil klorida. Reakcija u smjesi se odvijala kroz oko 7 sati dok nije prestalo oslobađanje sumpor dioksida i dok nije dobivena bistra otopina kiselinskog klorida. Otapalo je bilo uklonjeno pod sniženim tlakom u rotirajućem evaporatoru. Ostatak je bio otopljen u 1 l diklorometana i dokapavan kroz 1 h u otopinu 95,2 g (1 mol) 2-aminopirimidina i 81 ml (1 mol) piridina u 2 l diklorometana pri 0 °C do 5 °C. Reakcijska smjesa se miješala kroz 1 h pri sobnoj temperaturi i tada je bila uparena pod sniženim tlakom u rotirajućem evaporatoru. Ostatak je bio otopljen u 2,5 l vrućeg etanola, tada je dodana 1,5 l vode i smjesa je bila polagano ohlađena do 0 °C do 5 °C pri čemu se produkt istaložio. Produkt je bio filtriran, ispran s vodom i osušen pri 60 °C pod sniženim tlakom. Prinos: 317,1 g (88 %)

35

MS (ES): 360,2 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 10,85 (s, širok, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,02 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,55 - 7,18 (m, 7H); 5,38 (s, 2H)

40 3) 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeva kiselina

305 g (0,85 mol) benzil 4-(2-(pirimidin-2-ilkarbamoil)vinil)benzoata bilo je hidrogenirano u 20 litarskom Buechi autoklavu u 8 l 20% vodene otopine octene kiseline u prisutnosti 25 g 10% paladija na ugljenu pri 40 °C pod tlakom vodika od 2 bara. Nakon 6 h i potrošnje 65,76 l vodika, reakcija je bila završena. Nakon stajanja preko noći smjesa je bila zagrijana do 70 °C i tada je katalizator bio odfiltriran. Autoklav je bio ispran s 3 l 20 % vodene otopine octene kiseline pri 70 °C. Katalizator je bio ispran s 1,5 l 20 % vodene otopine octene kiseline pri 70 °C. Filtrat je bio uparen pod sniženim tlakom u rotirajućem evaporatoru i ostatak je bio otopljen uz zagrijavanje u 1 l vode. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu produkt je istaložio. Smjesa je bila ohlađena na od 0 °C do 5 °C, produkt filtriran, ispran s hladnom vodom i osušen pod sniženim tlakom pri 50 °C. Prinos: 212 g (90,6 %)

50

MS (ES): 276,1 (M+H)⁺

¹H-NMR (trifluorooctena kiselina): δ (ppm) = 11,55 (s); 8,15 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 3,62 (d, 4H); 3,18 (d, 2H); 2,95 (d, 2H); 2,15 (m, 2H)

55 4) 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoil kloridhidroklorid

Suspenzija 110,2 g (0,4 mol) 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeve kiseline bila je priređena u 1,5 l toluena, tada je bilo dodano 35 ml tionil klorida i smjesa je bila zagrijana do 70 °C kroz 2 h. Tada je bilo dodano još 16 ml tionil klorida i zagrijavanje je nastavljeno dok nije prestalo oslobađanje sumpor dioksida. Skoro potpuno bistra otopina bila je uparena do suhog da bi se dobilo 139,5 g sirovog naslovnog spoja kao žutog praha. Taj produkt je izravno korišten u slijedećoj reakciji.

60

MS (FAB): 294,1 ((M+H)⁺ slobodne baze)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 13,05 (s, širok, 1H); 9,35 (s, širok, 2H); 8,05 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 3,50 (m, 4H); 3,10 (d, 2H); 2,95 (d, 2H); 2,05 (m, 2H)

5) (2S)-3-karbamoil-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionska kiselina

132,12 g (1 mol) (S)-asparagina bila su otopljena u smjesi 800 ml vode i 500 ml 2 N natrij hidroksida. Zatim je bilo dodano 500 ml tetrahidrofurana. Smjesa je bila ohlađena na 0 °C i kroz 1h bila je dodavana otopina 226,7 g (1 mol) naftalen-1-sulfonil klorida u 500 ml tetrahidrofurana za vrijeme čega je pH bio održavan s 2 N natrij hidroksidom na 12,0 - 12,5. Smjesa je bila mješana kroz 1 h pri 0 °C dok se pH održavao na 12,5. Tada je smjesa bila ostavljena da se zagrije do sobne temperature, mješana kroz daljnja 2 h i ostavljena preko noći na sobnoj temperaturi. pH je bio podešen na oko 7 s koncentriranom kloridnom kiselinom i tetrahidrofuran je bio uklonjen u vakuumu u rotirajućem evaporatoru. Preostala vodena otopina bila je ohlađena na 0 °C i zakiseljena dodavanjem koncentrirane kloridne kiseline uz miješanje do pH 1,8. Nakon miješanja kroz 30 min pri 0 °C istaloženi produkt je bio odfiltriran, ispran s vodom i sušen u vakuumu pri 40 °C. Prinos: 240 g (75 %)

MS (ES): 323,1 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ = 12,50 (s, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,80 - 7,60 (m, 3H); 7,28 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 4,15 (m, 1H); 2,45 (d, 1H); 2,23 (d, 1H)

6) (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionska kiselina

U otopinu 148 g (4,1 mol) natrij hidroksida u 940 ml vode koja se miješala bilo je dodano 26 ml (0,5 mol) broma kroz 45 min pri 0 °C. Tada je dodana posebno priređena otopina 129 g (0,4 mol) (2S)-3-karbamoil-2-(naftalen-1-sulfonilamino)jantarne kiselinu 400 ml 2 N natrij hidroksida i dodano je daljnjih 16 g natrij hidroksida. Ta je otopina bila ohlađena na 5 °C i uz žestoko miješanje dodana prethodno priređenoj otopini natrij hipobromita a temperatura reakcijske smjese se održavala ispod 10 °C. Smjesa je bila mješana daljnjih 15 min pri 10 °C i tada zagrijana kroz 30 min do 45 °C. Tada je uklonjeno grijanje i egzotermna reakcija se nastavila kroz oko 1 h s maksimalnom temperaturom oko 50 °C. Kad je egzotermna reakcija prestala, smjesa je bila zagrijavana kroz 20 min do 70 °C i ta temperatura je bila održavana kroz 10 min. Tada je reakcijska smjesa bila ohlađena na 40 °C i pri toj temperaturi zakiseljena do pH 6,8 s 330 ml koncentrirane kloridne kiseline pri čemu je produkt istaložio. Nakon stajanja na sobnoj temperaturi preko noći, smjesa je bila ohlađena na 10 °C, istaloženi produkt je bio odfiltriran, ispran s vodom i sušen *in vacuo*. Prinos: 97,7 g (83 %).

MS (FAB): 295,0 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ (ppm) = 8,58 (d, 1H); 8,25 (d, 2H); 8,09 (d, 1H); 7,90 (s, vrlo širok, 3H); 7,80 - 7,60 (m, 3H); 3,35 (s, vrlo širok, 2H); 3,18 (m, 1H); 3,05 (d, 1H); 2,82 (d, 1H)

7) etil (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionat hidroklorid

Suspenzija 147,2 g (0,5 mol) (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propioniske kiseline bila je priređena u 1 l etanola i plinoviti klorovodik je bio uveden u smjesu kroz 2 sata pri čemu je temperatura porasla do oko 35 °C i dobivena je bistra otopina. Tada je smjesa bila uparena *in vacuo* u rotirajućem evaporatoru. Ostatak je bio otopljen u vrućem etanolu i bio je dodan diisopropil eter dok nije počelo taloženje produkta. Produkt je bio ostavljen da preko noći kristalizira na sobnoj temperaturi. Nazivni hidroklorid je bio odfiltriran, ispran s diisopropil eterom i sušen *in vacuo*. Prinos: 148 g (83 %).

MS (ES): 323,2 ((M+H)⁺ slobodne baze)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ (ppm) = 8,95 (s, širok, 1H); 8,63 (d, 1H); 8,40 - 8,20 (m, 3H); 8,13 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,80 - 7,60 (m, 3H); 4,12 (m, 1H); 3,50 - 3,36 (m, 2H); 3,08 (d, 1H); 2,92 (d, 1H); 0,55 (t, 3H)

8) etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionat hemifumarat

25,1 g (0,07 mol) etil (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionat hidroklorida bilo je otopljeno u 100 ml diklorometana uz dodavanje 17,7 g (0,21 mol) natrij bikarbonata u 30 ml vode. Nakon toga je, uz žestoko miješanje bilo dodavano u obrocima kroz 30 min 23,2 g (0,07 mol) 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoil klorid hidroklorida. Reakcijska smjesa se mješala kroz daljnjih 1 sat i tada su slojevi bili odvojeni. Organski sloj je bio ekstrahiran s otopinom bikarbonata i vodom i tada osušen na natrij sulfatu. Natrij sulfat je bio odfiltriran i ispran s diklorometanom. Filtrat je bio koncentriran na oko 100 ml i dobivenoj otopini etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata u diklorometanu bilo je dodano 4,1 g (0,035 mol) fumarne kiseline. Smjesa je bila zagrijana da refluksira dok nije dobivena bistra otopina. Nakon hlađenja počeo je taložiti nazivni hemifumarat. Taloženje je dovršeno dodatkom 300 ml etil acetata. Produkt je bio sakupljen filtriranjem, ispran s etil acetatom i osušen. Prinos: 35,5 g (79,5%). Talište 201 °C.

MS (FAB): 580,3 ((M+H)⁺ slobodne baze)

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 9,73 (s, širok, 1H); 8,8 (s, vrlo širok, 1H); 8,63 (d, 1H); 8,33 (t, 1H); 8,16 (d, 1 H); 8,09 (d, 1 H); 8,01 (d, 1 H); 7,72 - 7,50 (m, 5H); 7,24 (d, 2H); 6,50 (s, 1 H); 4,08 (t, 1 H); 3,66 - 3,45 (m, 4H); 3,34 (q, 2H); 3,27 (t, 4H); 2,88 (d, 2H); 2,59 (d, 2H); 1,79 (m, 2H); 0,79 (t, 3H)

9) Farmakološko ispitivanje: PTH - inducirana hiperkalcemija na TPTX štakorskom modelu resorpcije kosti

U ovom *in vivo* modelu stimulacija resorpcije kosti inducirana je infuzijom paratiroidnog hormona (PTH) tiroparatiroidoektomiziranim (TPTX) štakorima. Promjene u resorpciji kostiju praćene su mjerenjem koncentracije kalcija u serumu koja je izravno povezana s dosegom resorpcije kostiju.

Dobavljač je izvršio tiroparatiroidoektomiju muškim Sprague Dawley štakorima (OFA-IFFA CREDO, France) s težinom 150 - 200 g. Štakorima je dozvoljen slobodan pristup uobičajenoj komercijalnoj tabletiranoj hrani koja je sadržavala 7 g Ca/kg (UAR) i Eau de Volvic vodi. Uspješnost tiroparatiroidoektomije ispitana je mjerenjem koncentracije kalcija u serumu kroz 8 dana nakon operacije u životinjama koje su preko noći gladovale. Smatralo se da su štakori TPTX kad je nivo kalcija u serumu bio < 80 mg/l.

Liječenje s PTH je provodeno otapanjem štakorskog PTH(1-34) (Bachem) u 0,15 M otopine natrij klorida koja je sadržavala 2 % Cys-HCl i davanjem pomoću osmotskih mini pumpi (ALZET 2001 D) brzinom 200 pmol/kg/h. TPTX štakorima koji su preko noći gladovali minipumpe su bile umetnute u intraperitonealnu šupljinu pod anestezijom od ketamina (75 mg/kg) i acepromazina (2,5 mg/kg). Kontrolna grupa TPTX štakora dobila je minipumpe punjene s vehikulom PTH.

Kako bi se odredio efekt spoja s formulom (I), TPTX štakorima liječenim s PTH peroralno je davano dva put po 10 mg/kg tog spoja u vremenu 0 i 3 h nakon početka PTH infuzije (skupina koja je primala spoj). Na isiti način TPTX štakorima liječenim s PTH davane su vehikule (PTH skupina), i TPTX štakorima neliječenim s PTH davane su vehikule (kontrolna skupina). Trajanje pokusa bilo je ukupno 6 sati. Na kraju protokola liječenja, ukupna krv je sakupljena nakon dekapitacije. Uzorci krvi su bili centrifugirani pri 3000 okretaja/min kroz 15 min (CR422 Jouan) kako bi se dobio serum.

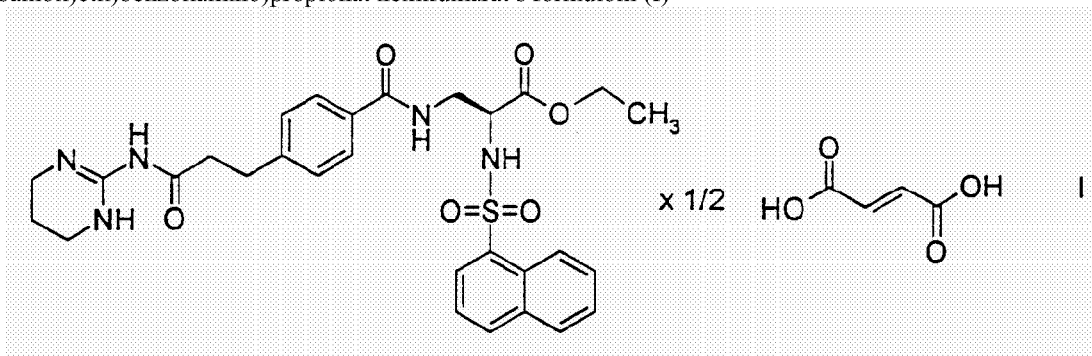
Ukupna koncentracija kalcija u serumu (=kalcemija) mjerena je kolorimetrijski (Ciba-Corning) korištenjem IEMS Labsystems čitača mikroploča pri 540 nm. Razlikama između srednjih vrijednosti kalcemije u skupinama određena je varijanca Dunnettovim testom. Aktivnost ispitivanog spoja izračunata je kao % efekta prema formuli:

$$\% \text{ efekta} = \frac{\text{Kalcemija (skupina koja je primala spoj)} - \text{Kalcemija (PTH skupina)}}{\text{Kalcemija (PTH skupina)} - \text{Kalcemija (kontrolna skupina)}} \times 100$$

% efekta uočen kod peroralnog davanja spoja s formulom (I) dva puta po 10 mg/kg je -45 %. Ovaj *in vivo* rezultat pokazuje da je spoj s formulom (I) vrlo djelotvoran inhibitor resorpcije kostiju.

PATENTNI ZAHTEJEVI

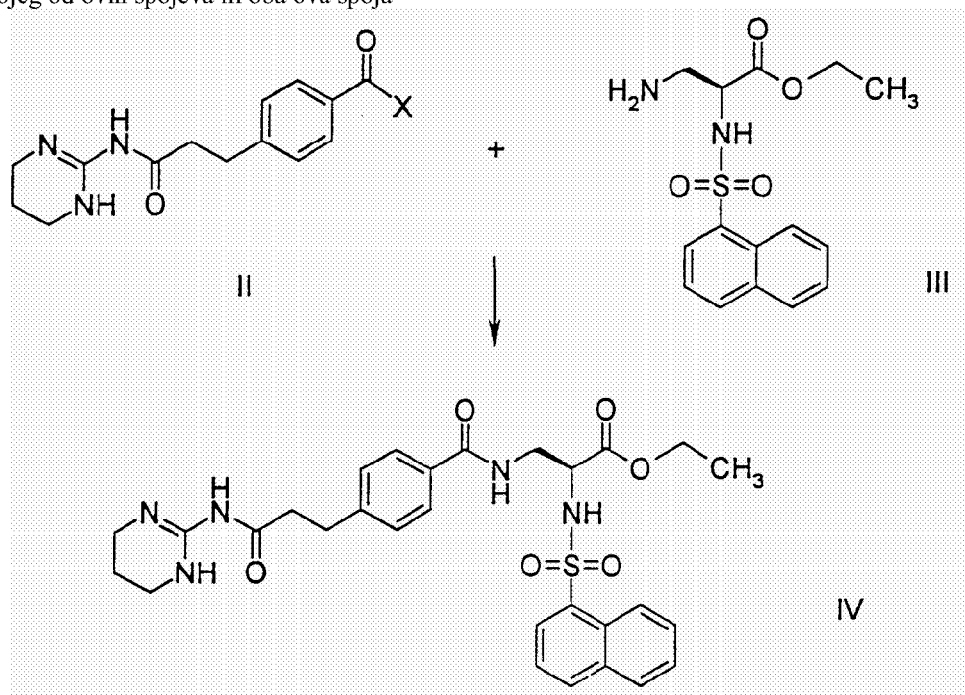
1. Spoj, **naznačen time**, da je etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionat hemifumarat s formulom (I)



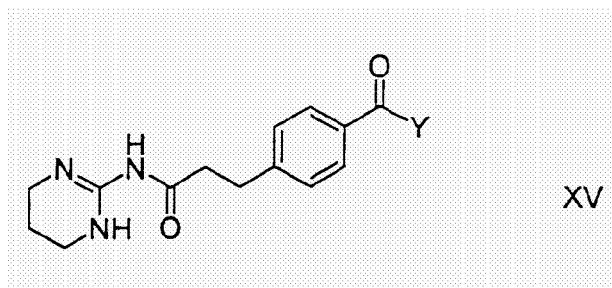
2. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** da se sastoji od spoja s formulom (I) kao što je zahtjevano u zahtjevu 1 na farmaceutski prihvatljivom nosaču.

3. Postupak dobivanja etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionata s formulom (IV) ili njegove soli, **naznačen time** da se sastoji od reakcije 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeve kiseline ili njenog derivata s formulom (II) gdje je X hidroksilna

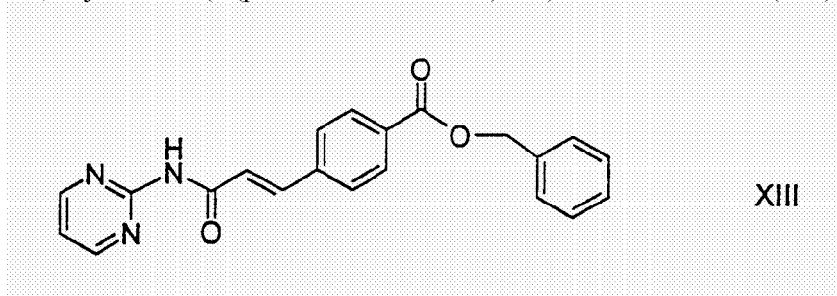
skupina ili odlazeća skupina, i etil (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionati s formulom (III), ili sol ili soli bilo kojeg od ovih spojeva ili oba ova spoja



4. Postupak kako je zahtjevan u zahtjevu 3, **naznačen time**, da je X Cl.
5. Postupak kako je zahtjevan u zahtjevu 3 i/ili 4, **naznačen time**, da se nakon reakcije spojeva s formulama (II) i (III) koristi kiselina i s tom kiselinom priredi se kiselinska adicijska sol spoja s formulom (IV).
6. Postupak kako je zahtjevan u jednom ili više zahtjeva od 3 do 5, **naznačen time**, da se priređuje etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoi)etil)benzoilamino)propionat hemifumarat.
7. Spoj s formulom (XV),

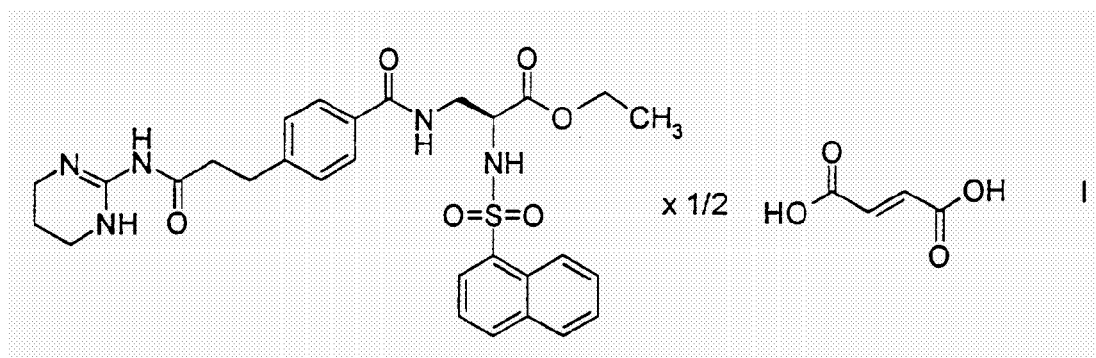


8. Spoj s formulom (XV) kako je zahtjevan u zahtjevu 7, **naznačen time**, da je 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoi)etil)benzojeva kiselina ili 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoi)etil)benzoil klorid ili sol bilo kojeg od ovih spojeva.
9. Spoj, **naznačen time**, da je benzil 4-(2-(pirimidin-2-ilkarbamoi)vinil)benzoat s formulom (XIII) ili njegova sol.



10. Postupak dobivanja 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoi)etil)benzojeve kiseline ili njezine soli, **naznačen time** da se sastoji od hidrogeniranja benzil 4-(2-(pirimidin-2-ilkarbamoi)vinil)benzoata ili njegove soli.

SAŽETAK



- 5 Ovaj izum odnosi se na etil (2S)-2-(naftalen-1-sulfonilamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzoilamino)propionat hemifumarat s formulom (I), i na postupak njegovog dobivanja koji je naznačen time da se sastoji od reakcije 4-(2-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilkarbamoil)etil)benzojeve kiseline ili njezinih derivata i etil (2S)-3-amino-2-(naftalen-1-sulfonilamino)propionata. Spoj s formulom (I) je vrijedan farmaceutski pripravak koji se može koristiti na primjer za liječenje ili profilaksu bolesti na koje se može utjecati inhibiranjem receptora vitronektina,
- 10 naročito bolesti kostiju kao što je osteoporoza. Izum se nadalje odnosi na kemijske međuprodukte koji se mogu koristiti za priređivanje spoja s formulom (I).