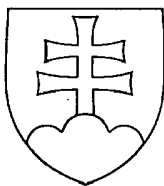


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

585-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 207/40,
C 07D 233/30,
C 07D 263/18,
C 07D 277/14,
A 61K 31/41

(22) Dátum podania: 24.10.94

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 4338944.9,
P 4427979.5

(32) Dátum priority: 15.11.93, 08.08.94

(33) Krajina priority: DE, DE

(40) Dátum zverejnenia: 07.05.97

(86) Číslo PCT: PCT/EP94/03491, 24.10.94

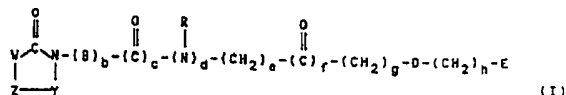
(71) Prihlasovateľ: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Zoller Gerhard, Schöneck, DE;
Klingler Otmar, Rodgau, DE;
Jablonka Bernd, Bad Soden, DE;
Just Melitta, Langen, DE;
Breipohl Gerhard, Frankfurt am Main, DE;
Knolle Jochen, Kriftel, DE;
König Wolfgang, Stallwang, DE;
Stilz Hans-Ulrich, Frankfurt am Main, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované päťčlenné heterocykly, spôsob ich výroby a ich použitie v liečivách**

(57) Anotácia:

Sú opísané päťčlenné heterocykly všeobecného vzorca (I), v ktorom majú substituenty významy uvedené v opisnej časti, a ich fyziologicky prijateľné soli, spôsob ich výroby a ich použitie ako inhibítory agregácie trombocytov, metastázovania karcinómových buniek, ako i tvorby osteoklastov na povrchu kostí.



SUBSTITUOVANÉ PÄŤČLENNÉ HETEROCYKLY, SPÔSOB ICH VÝROBY A ICH POUŽITIE V LIEČIVÁCH

Oblasť techniky

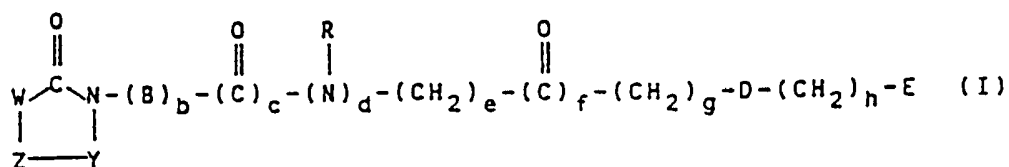
Vynález sa týka substituovaných päťčlenných heterocyklov, spôsobu ich výroby a ich použitia ako liečiv, najmä ako látok potláčajúcich agregáciu krvných doštičiek.

Doterajší stav techniky

V EP-A-449 079, EP-A-530 505, EP-A-566 919 a WO-A-93/18057 sú popísané deriváty hydantoínu, ktoré majú účinok potláčania agregácie trombocytov. V EP-A-512 831 sú uvažované deriváty pyrolidónu, ktoré potláčajú väzbu fibrinogénu na krvné doštičky, a tým agregáciu doštičiek. Ďalšie výskumné práce ukázali, že takéto zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú silné inhibítory agregácie krvných doštičiek.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú päťčlenné heterocykly všeobecného vzorca I



v ktorom

W znamená skupinu $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$ alebo $\text{R}^1\text{-A-CH-C,}^?$

Y znamená karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu alebo

metylénovú skupinu,

- Z znamená skupinu $N(R^0)$, kyslíkový atóm, atóm síry alebo metylénovú skupinu,
- A znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, fenylénovú skupinu, fenylénalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylénfenylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyléne, fenylénalkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami v alkenyle alebo dvojmocný zvyšok päťčlenného alebo šesťčlenného, nasýteného alebo nenасыteného kruhu, ktorý obsahuje jeden alebo dva dusíkové atómy a môže byť substituovaný raz alebo dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo dvojito viazaným kyslíkovým atómom alebo atómom síry,
- B znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylénovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, fenylénovú skupinu, fenylénalkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle alebo alkylénfenylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyléne,
- D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$, $n(R^3)$ alebo $CH=C(R^3)$,
- E znamená tetrazolylovú skupinu alebo skupinu $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,
- R a R^0 znamená nezávisle od seba vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo prípadne v arylovom zvyšku substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle,

R^1 znamená skupinu $X-NH-C(=NH)-(CH_2)_p$ alebo $X^1-NH-(CH_2)_p$, pričom

p môže znamenať celé číslo 0 až 3,

X znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonyloxy-alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, prípadne substituovanú arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle, prípadne substituovanú aryloxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ktorá môže byť tiež v arylovom kruhu substituovaná, skupinu $(R^8O)_2P(O)_m$, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ktorá môže byť tiež v arylovom zvyšku substituovaná, alebo aminoskupinu,

X^1 znamená niektorý z významov substituentu X alebo skupinu $R'-NH-C(=N-R'')$, pričom

R' a R'' majú nezávisle od seba významy substituentu X ,

R^2 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, v arylovom zvyšku prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v arylovom zvyšku, prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkenyle, alkinylnkarbonylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkynyle, pyridylovú skupinu alebo skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^{14}$, $CONHR^{14}$, $CSNHR^{14}$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ alebo $CONHR^{15}$,

R^4 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, ktorá môže byť prípadne substituovaná raz alebo niekoľkokrát rovnakými alebo rôznymi zvyškami $R^{4'}$, pričom

$R^{4'}$ znamená hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v každom alkyle, aminoalkylaminokarbonylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, aminoalkyl-fenylalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v každom alkyle, alkylkarbonylamino-alkylfenyl-alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 1 až 3 uhlíkovými atómami v druhom a treťom alkyle, alkylkarbonylamino-alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom i druhom alkyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, prípadne substituovanú cykloalkylovú

skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo zvyšok R^5 ,

R^5 znamená prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, v aryllovom zvyšku prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, monocyklický alebo bicyklický päťčlenný až dvanásťčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo úplne hydrogenovaný a ktorý môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusíkový atóm, kyslíkový atóm a atóm síry, zvyšok R^6 alebo zvyšok R^6CO- , pričom zvyšok arylu a nezávisle na ňom zvyšok heterocyklu môže byť raz alebo niekoľkokrát substituovaný jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, aminoskupinu alebo trifluórmetylovú skupinu,

R^6 znamená skupinu R^7R^8N , R^7O alebo R^7S alebo bočný reťazec aminokyseliny, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny alebo azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo N-arylalkylovaná arylalkylom so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, ktorý môže byť v aryllovom zvyšku substituovaný a/alebo u ktorého môže byť peptidová väzba redukovaná na $-NH-CH_2$, ako i ich estery a amidy, pričom namiesto voľných funkčných skupín môže byť prípadne vodíkový atóm alebo hydroxymetylová skupina a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené ochrannými skupinami, bežnými v chémii peptidov,

R^7 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonylovú skupinu s až 18 uhlíkovými atómami

v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, pričom alkylové skupiny sú prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť raz alebo niekoľkokrát, výhodne raz, substituované rovnakým alebo rôznym zvyškom zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny alebo azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo N-aralkylovaná arylalkylom so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, ktorý môže byť v arylovom zvyšku substituovaný a/alebo u ktorého môže byť peptidová väzba redukovaná na $-NH-CH_2-$,

R⁸ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná,

R⁹ znamená vodíkový atóm, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami v cykloalkyle, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami,

- R^{10} znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 12 až 18 uhlíkovými atómami, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v každom alkyle,
- R^{11} znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, skupinu $R^{12}CO$, prípadne substituovanú skupinu aryl-S(O)₂ so 6 až 14 uhlíkovými atómami, skupinu alkyl-S(O)₂ s 1 až 18 uhlíkovými atómami, v arylovom zvyšku prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo skupinu $R^9NHS(O)_2$,
- R^{12} znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v každom alkyle,
- R^{13} znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, v arylovom zvyšku prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami,
- R^{14} znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 28

uhlíkovými atómami, ktorá môže byť raz alebo niekoľkokrát substituovaná rovnakým alebo rôznym zvyškom zo skupiny zahrňujúcej hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v každom alkyle, aminoalkylaminokarbonylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, aminoalkylfenylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v oboch alkyloch, alkylkarbonylaminoalkylfenylalkyl-aminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 1 až 3 uhlíkovými atómami v druhom a treťom alkyle, alkylkarbonylaminoalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 2 až 8 uhlíkovými atómami v druhom alkyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxy, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, HOS(O)_2 -alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2$ -alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P(O)}$ -alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, tetrazolylalkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a skupinu R^5 ,

R^{15} znamená R^{16} -alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu R^{16} ,

R^{16} znamená šesťčlenný až dvadsaťštyričlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a ktorý môže tiež obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusíkový atóm, kyslíkový atóm a atóm síry a ktorý môže byť tiež substituovaný jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo

rôznymi substituentmi zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a oxoskupinu,

b, c, d a f môžu nezávisle od seba znamenať číslo 0 alebo 1, ale nie všetky súčasne nulu a

e, g a h môžu znamenať nezávisle od seba celé čísla 0 až 6,

pričom ale keď znamená súčasne W skupinu R^1-A-CH alebo skupinu $R^1-A-CH=C$, D znamená skupinu $N(R^3)$ a c, d a f znamená nulu, potom nemôže R^3 znamenať skupinu $COOR^a$ alebo $CONHR^b$, pričom R^a znamená metylovú skupinu, ktorá je substituovaná 9-fluórenylovým zvyškom a R^b znamená metylovú skupinu, ktorá je substituovaná fenylovým zvyškom a metoxykarbonylovou skupinou,

a pričom, keď súčasne W znamená skupinu R^1-A-CH alebo skupinu $R^1-A-CH=C$, D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$, R^2 znamená vodíkový atóm a e, f a g znamená nulu, potom nemôže R^3 znamenať vodíkový atóm, skupinu $COOR^4$, skupinu $CONHR^4$ alebo skupinu $CON(CH_3)R^4$, alebo keď tiež súčasne Z znamená metylénovú skupinu, skupinu $CONHR^c$, pričom R^4 znamená vodíkový atóm, nesubstituovanú alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, ktorá je výhradne raz alebo niekoľkokrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami $R^{4'}$, a R^c znamená metylovú skupinu, ktorá je substituovaná fenylovým zvyškom a aminokarbonylaminosulfonylovou skupinou,

ako i ich fyziologicky prijateľné soli.

Cykloalkylové skupiny sú obzvlášť cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina a cyklooktylová skupina, ktoré ale môžu byť tiež substituované napríklad alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklady pre substituované cykloalkylové skupiny je možné uviesť 4-metylcyklohexylovú skupinu a 2,3-dimetylcyklopentylovú skupinu. To isté platí tiež pre cykloalkylénové skupiny.

Alkylové zvyšky môžu byť priame alebo rozvetvené. Toto platí tiež vtedy, keď ich nesú substituenty, alebo keď sa vyskytujú ako substituenty iných zvyškov, napríklad v alkoxy skupinách, alkoxykarbonylových skupinách alebo aralkylových skupinách. To isté platí tiež pre alkylénové zvyšky. Ako príklady vhodných alkylových skupín s 1 až 28 uhlíkovými atómami je možné uviesť metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, butylovú skupinu, pentylovú skupinu, hexylovú skupinu, heptylovú skupinu, oktylovú skupinu, decylovú skupinu, undecylovú skupinu, dodecylovú skupinu, tridecylovú skupinu, pentadecylovú skupinu, hexadecylovú skupinu, heptadecylovú skupinu, nonadecylovú skupinu, eikozylovú skupinu, dokozylovú skupinu, trikozylovú skupinu, pentakozylovú skupinu, hexakozylovú skupinu, heptakozylovú skupinu, oktakozylovú skupinu, izopropylovú skupinu, izopentylovú skupinu, neopentylovú skupinu, izohexylovú skupinu, 3-metylpentylovú skupinu, 2,3,5-trimetylhexylovú skupinu, sek.-butylovú skupinu, terc.-butylovú skupinu a terc.-pentylovú skupinu. Výhodné alkylové zvyšky sú metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, izobutylová skupina, sek.-butylová skupina a terc.-butylová skupina.

Ako príklady alkylénových zvyškov je možné uviesť metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, pentametylénovú skupinu a hexametylénovú skupinu.

Tiež alkenylové a alkenylénové zvyšky, ako i alkinylové zvyšky môžu byť priame alebo rozvetvené. Ako príklady alkenylových zvyškov je možné uviesť vinylovú skupinu, 1-propenylovú skupinu, allylovú skupinu, butenylovú skupinu a 3-metyl-2-butenylovú skupinu a alkinylových zvyškov etinylovú skupinu, 1-propinylovú skupinu alebo propargylovú skupinu.

Šesť až dvadsaťštyričlenné bicyklické a tricyklické zvyšky vo význame substituentu R^{16} sa získajú formálne odobraním jedného vodíkového atómu z bicyklénu, prípadne tricyklénu. Do úvahy prichádzajúce bicyklény a tricyklény môžu ako členy kruhu

obsahovať iba uhlíkové atómy, môže sa teda jednať o bicykloalkány a tricykloalkány. Tieto môžu ale tiež obsahovať 1 až 4 rovnaké alebo rôzne heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusíkový atóm, kyslíkový atóm a atóm síry, môže sa teda jednať o aza-, oxa- a tia- bicykloalkány a tricykloalkány. Keď sú obsiahnuté heteroatómy, potom sa jedná výhodne o jeden alebo dva heteroatómy, obzvlášť o dusíkové alebo kyslíkové atómy. Heteroatómy môžu zaberáť ľubovoľné polohy v bicyklickom, prípadne tricyklickom skelete, môžu sa nachádzať tiež v mostíkoch alebo v prípade dusíkových atómov tiež v hlave mostíkov.

Ako bicykloalkány a tricykloalkány, tak aj ich hetero-analógy môžu byť úplne nasýtené, alebo môžu obsahovať jednu alebo niekoľko dvojných väzieb; výhodne obsahujú jednu alebo dve dvojné väzby alebo obzvlášť sú úplne nasýtené.

Ako bicykloalkány a tricykloalkány, tak tiež hetero-analógy a ako nasýtené, tak tiež nenasýtené tieto zlúčeniny môžu byť nesubstituované alebo v ľubovoľných vhodných polohách substituované jednou alebo niekoľkými oxoskupinami a/alebo jednou alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi alkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami, napríklad metylovými alebo izopropylovými, výhodne metylovými skupinami.

Voľná väzba bicyklického alebo tricyklického zvyšku sa môže nachádzať v ľubovoľnej polohe molekuly, zvyšok teda môže byť viazaný cez atóm hlavy mostíka alebo cez atóm v mostíku. Voľná väzba sa môže tiež nachádzať v ľubovoľnej stereochemickej polohe, napríklad v exo-polohe alebo v endo-polohe.

Ako príklady pre základné skelety bicyklických kruhových systémov, od ktorých sa odvodzuje bicyklický zvyšok vo význame substituentu R^{16} , je možné uviesť norbornan (= bicyklo[2.2.1]heptán), bicyklo[2.2.2]oktán a bicyklo[3.2.1]oktán. Ako príklady heteroatómy obsahujúcich, nenasýtených alebo substituovaných systémov je možné uviesť 7-azabicyklo[2.2.1]heptán, bicyklo[2.2.2]okt-5-én a camfer (= 1,7,7-trimetyl-2-oxo-

bicyklo[2.2.1] heptán.

Ako príklady systémov, od ktorých je možné odvodiť tricyklický zvyšok vo význame substituentu R^{16} , je možné uviesť twistan (= tricyklo[4.4.0.0^{3,8}]dekán, adamantan (= tricyklo[3.3.1.1.0^{3,7}]dekán) noradamantan (= tricyklo[3.3.1.0^{3,7}]nonán), tricyklo[2.2.1.0^{2,6}] heptán, tricyklo[5.3.2.0^{4,9}] dodekán, tricyklo[5.4.0.0^{2,9}]undekán alebo tricyklo[5.5.1.0^{3,11}]tridekán.

Výhodne sa bicyklické alebo tricyklické zvyšky vo význame substituentu R^{16} odvodzujú od mostíkových bicyklénov, prípadne tricyklénov, teda od systémov, v ktorých majú kruhy dva alebo viac ako dva atómy spoločné. Výhodné sú tiež ďalej bicyklické a tricyklické zvyšky so 6 až 18 členmi kruhu, hlavne výhodne také, ktoré majú 7 až 12 členov kruhu.

Jednotlivo sú obzvlášť výhodné bicyklické a tricyklické zvyšky 2-norbornylový zvyšok ako tento s voľnou väzbou v exo-polohe, tak tiež tento s voľnou väzbou v endopolohe, 2-bicyklo[3.2.1]oktylový zvyšok, 1-adamantylový zvyšok, 2-adamantylový zvyšok a 3-noradamantylový zvyšok. Obzvlášť výhodný je 1-adamantylový zvyšok a 2-adamantylový zvyšok.

Ako arylové skupiny so 6 až 14 uhlíkovými atómami je možné uviesť napríklad fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylovú skupinu alebo fluórenylovú skupinu, pričom výhodná je 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina a obzvlášť fenylová skupina. Arylové zvyšky, obzvlášť fenylové zvyšky, môžu byť raz alebo niekoľkokrát, výhodne raz, dvakrát alebo trikrát, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, hydroxyskupinu, metyléndioxyskupinu, kyanoskupinu, hydroxy- karbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4

uhlíkovými atómami v alkoxylo, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, skupinu $(R^8O)_2P(O)$, skupinu $(R^8O)_2P(O)-O$ a tetrazolylovú skupinu. To isté platí tiež napríklad pre zvyšky ako je arylalkylová skupina alebo arylkarbonylová skupina. Ako arylalkylové zvyšky je možné uviesť obzvlášť benzylovú skupinu, 1-naftylmetylovú skupinu, 2-naftylmetylovú skupinu a 9-fluórenylmetylovú skupinu, ktoré môžu byť tiež substituované. Substituované arylalkylové zvyšky sú napríklad halobenzylové skupiny alebo alkoxybenzylové skupiny s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklady pyridylových skupín je možné uviesť 2-pyridylovú skupinu, 3-pyridylovú skupinu a 4-pyridylovú skupinu.

V monosubstituovaných fenylových zvyškoch sa môže substituent nachádzať v polohe 2-, 3- alebo 4-, pričom výhodná je poloha 3- a 4-. Keď je fenylová skupina dvakrát substituovaná, môžu byť substituenty vo vzájomných polohách 1,2-, 1,3 alebo 1,4-. Výhodné sú dvakrát substituované fenylové zvyšky, ktoré majú obidva substituenty v polohe 3- alebo 4-, vzťahujúc na miesto pripojenia. To isté platí pre fenylénové zvyšky.

Fenylénalkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle je obzvlášť fenylénmetylová skupina a fenylénetylová skupina. Fenylénalkenylová skupina s 2 až 6 uhlíkovými atómami v alkenyle je obzvlášť fenylénetenylová a fenylénpropenylová skupina.

Monocyklické a bicyklické päťčlenné až dvanásťčlenné heterocyklické kruhy sú napríklad pyrolylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, oxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, tiazolylová skupina, izotiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, indolylová skupina, izoindolylová skupina, indazolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina, chinolinylová skupina alebo benzanelovaný cyklopenta-, cyklohexa- alebo cyklohepta-anelovaný derivát týchto zvyškov.

Tieto heterocyklény môžu byť substituované na dusíkovom atóme alkylovou skupinou s 1 až 7 uhlíkovými atómami, napríklad metylovou skupinou alebo etylovou skupinou, ďalej fenylovou skupinou alebo fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle, napríklad benzylovou skupinou a/alebo na jednom alebo niekoľkých uhlíkových atómoch alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, halogénom, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, napríklad metoxyskupinou, ďalej fenylalkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyly, napríklad benzyloxyskupinou, alebo oxoskupinou a môžu byť aromatické alebo čiastočne alebo úplne nasýtené. Dusíkaté heterocyklény sa môžu tiež vyskytovať ako N-oxidy.

Ako takéto zvyšky je možné napríklad uviesť 2-pyrolylovú skupinu, 3-pyrolylovú skupinu, fenyl-pyrolylovú skupinu, napríklad 4-fenyl-pyrolylovú skupinu alebo 5-fenyl-pyrolylovú skupinu, 2-furylovú skupinu, 2-tienylovú skupinu, 4-imidazolylovú skupinu, metyl-imidazolylovú skupinu, napríklad 1-metyl-2-imidazolylovú skupinu, 1-metyl-4-imidazolylovú skupinu alebo 1-metyl-5-imidazolylovú skupinu, 1,3-tiazol-2-yllovú skupinu, 2-pyridylovú skupinu, 3-pyridylovú skupinu, 4-pyridylovú skupinu, 2-pyridyl-N-oxidovú skupinu, 3-pyridyl-N-oxidovú skupinu, 2-pyridyl-N-oxidovú skupinu, 2-pyrazinylovú skupinu, 2-pyrimidinylovú skupinu, 4-pyrimidinylovú skupinu, 5-pyrimidinylovú skupinu, 2-indolylovú skupinu, 3-indolylovú skupinu, 5-indolylovú skupinu, substituovanú 2-indolylovú skupinu, napríklad 1-metyl-2-indolylovú skupinu, 5-metyl-2-indolylovú skupinu, 5-metoxi-2-indolylovú skupinu, 5-benzyloxy-2-indolylovú skupinu, 5-chlór-2-indolylovú skupinu a 4,5-dimetyl-2-indolylovú skupinu, 1-benzyl-2-indolylovú skupinu, 1-benzyl-3-indolylovú skupinu, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolylovú skupinu, cyklohepta[b]-5-pyrolylovú skupinu, 2-chinolylovú skupinu, 3-chinolylovú skupinu, 4-chinolylovú skupinu, 1-izochinolylovú skupinu, 3-izochinolylovú skupinu, 4-izochinolylovú skupinu, 1-oxo-2-dihydro-3-izochinolylovú skupinu, 2-chinoxalinylovú skupinu, 2-benzofuranylovú skupinu, 2-benzotienylovú

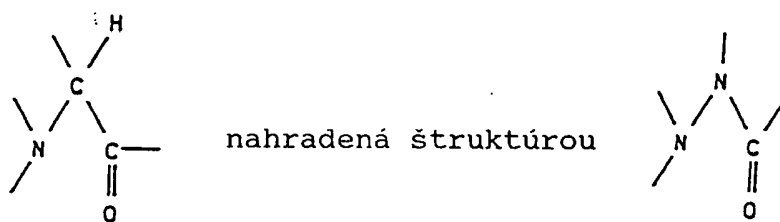
skupinu, 2-benzoxazolylovú skupinu alebo benzotiazolylovú skupinu. Čiastočne hydrogenované alebo úplne hydrogenované heterocyklické kruhy sú napríklad dihydropyridinylová skupina, pyrrolidinylová skupina, napríklad 2-(N-metylpyrrolidiny), 3-(N-metylpyrrolidiny) a 4-(N-metylpyrrolidiny), piperazinylová skupina, morfolinylová skupina, tiomorfolinylová skupina, tetrahydrotienylová skupina a benzodioxolanylová skupina.

Halogén predstavuje atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, obzvlášť fluóru alebo chlóru.

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

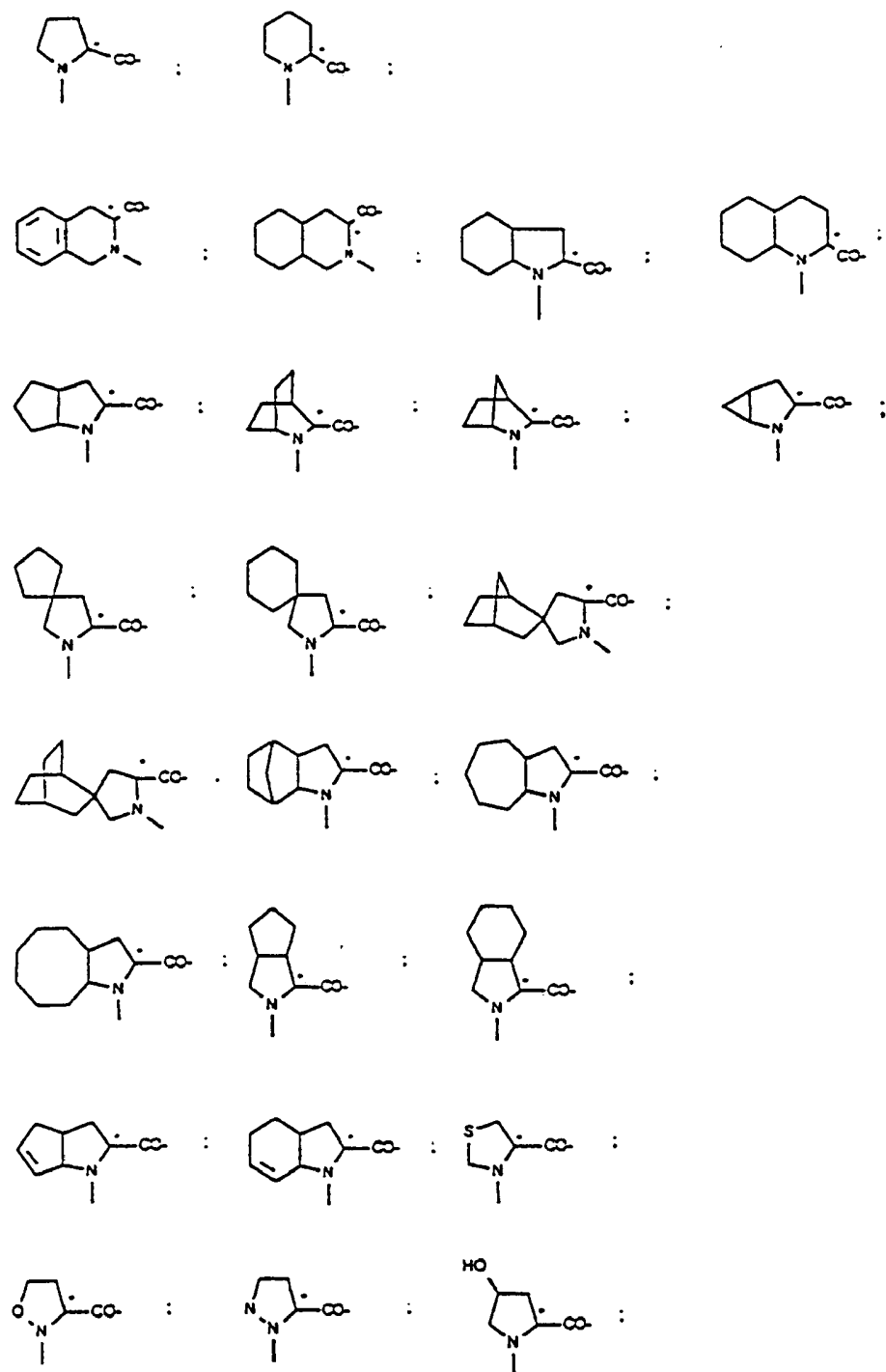
Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, α Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djem, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Len, Leu, Lsg, Lys, β Lys, α Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, α Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Thia, kyselina 2,2-difenylaminoctová, kyselina 2-(p-tolyl)-2-fenylaminoctová a kyselina 2-(p-chlórfenyl)-amino - octová.

Pod pojmom bočný reťazec aminokyselín sa chápu bočné reťazce prírodných alebo neprírodných aminokyselín. Azaaminokyseliny sú prírodné alebo neprírodné aminokyseliny, v ktorých je centrálna štruktúra



Ako zvyšky iminokyselín prichádzajú do úvahy najmä zvyšky heterocyklénov z nasledujúcej skupiny:

kyselina pyrolidín-2-karboxylová, kyselina piperidín-2-karboxylová, kyselina tetrahydroizochinolín-3-karboxylová, kyselina dekahydroizochinolín-3-karboxylová, kyselina oktahydroindol-2-karboxylová, kyselina dekahydrochinolín-2-karboxylová, kyselina oktahydrocyklopenta[b]pyrol-2-karboxylová, kyselina 2-aza-bicyklo[2.2.2]oktán-3-karboxylová, kyselina 2-azabicyklo[2.2.1]heptán-3-karboxylová, kyselina 2-azabicyklo[3.1.0]hexán-3-karboxylová, kyselina 2-azaspiro[4.4]nonán-3-karboxylová, kyselina 2-azaspiro[4.5]dekán-3-karboxylová, kyselina spiro(bicyklo[2.2.1]heptán)-2,3-pyrolidín-5-karboxylová, kyselina spiro(bicyklo[2.2.2]-oktán-2,3-pyrolidín-5-karboxylová, kyselina 2-azatricyklo[4.3.0.1^{6,9}]dekán-3-karboxylová, kyselina dekahydrocyklohepta[b]pyrol-2-karboxylová, kyselina dekahydrocyklohokta[c]pyrol-2-karboxylová, kyselina oktahydrocyklopenta[c]-pyrol-2-karboxylová, kyselina oktahydroizoindol-1-karboxylová, kyselina 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyklopenta[b]pyrol-2-karboxylová, kyselina 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-karboxylová, kyselina tetrahydro-tiazol-4-karboxylová, kyselina izoxazolidín-3-karboxylová, kyselina pyrazolidín-3-karboxylová a kyselina hydroxypyrolidín-2-karboxylová, ktoré všetky môžu byť prípadne substituované (pozri nasledujúce vzorce):



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

Dipeptidy môžu obsahovať ako stavebné kamene prírodné alebo neprírodné aminokyseliny, iminokyseliny, ako i azaaminokyseliny. Ďalej sa môžu prírodné alebo neprírodné aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny a dipeptidy vyskytovať tiež ako estery, prípadne amidy, ako je napríklad metylester, etylester, izopropylester, izobutylester, terc.-butylester, benzylester, etylamid, semikarbazid alebo omega-amino-alkylamid s 2 až 8 uhlíkovými atómami.

Funkčné skupiny aminokyselín, iminokyselín a dipeptidov sa môžu vyskytovať v chránenej forme. Vhodné ochranné skupiny, ako sú ochranné skupiny uretánov, ochranné skupiny karboxylových skupín a ochranné skupiny bočných reťazcov, sú popísané Hubbuchom, Kontakte (Merck) 1979, č. 3, str. 14 až 23 a Büllesbachom, Kontakte (Merck) 1980, č. 1, str. 23 až 35. Obzvlášť je možné uviesť:

Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, terc.-butyl, OBzl, ONbz1, OMbz1, Bzl, Mob, Pic a Trt.

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

Takéto soli sa tvoria napríklad zo zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú kyslé skupiny, napríklad karboxylové skupiny, s alkalickými kovmi alebo s kovmi alkalických zemín, ako je napríklad sodík, draslík, horčík a vápnik, ako i s fyziologicky prijateľnými organickými aminmi, ako je napríklad trietylamin, etanolamin alebo tris-(2-hydroxyetyl)-amin.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú bážické skupiny, napríklad aminoskupinu, amidínovú skupinu alebo guanidínovú skupinu, tvoria soli s anorganickými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná a s organickými karboxylovými alebo sulfónovými kyselinami, ako je napríklad kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina metánsulfónová alebo kyselina p-toluénsulfónová.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I môžu obsahovať opticky aktívne uhľikové atómy, ktoré môžu mať nezávisle od seba R- alebo S-konfiguráciu a môžu sa teda vyskytovať vo forme čistých enantiomérov alebo čistých diastereomérov, alebo vo forme zmesí enantiomérov alebo zmesí diastereomérov. Ako čisté enantioméry a zmesi enantiomérov, tak tiež čisté diastereoméry a zmesi diastereomérov sú predmetom predloženého vynálezu.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I môžu okrem toho obsahovať pohyblivé vodíkové atómy, teda sa môžu vyskytovať v rôznych tautomérnych formách. Tiež tieto tautomérny formy sú predmetom predloženého vynálezu.

Keď W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, znamená A výhodne metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, cyklohexylénovú skupinu, fenylénovú skupinu, fenylénmetylovú skupinu alebo fenyletenylovú skupinu a keď W znamená skupinu $R^1-A-CH=C$, znamená A výhodne fenylénovú skupinu.

Y znamená výhodne karbonylovú skupinu,

Z znamená výhodne skupinu $N(R^0)$,

B znamená výhodne metylénovú skupinu, etylénovú skupinu,

trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, vinylénovú skupinu alebo fenylénovú skupinu,

D znamená výhodne skupinu $C(R^2)(R^3)$ alebo skupinu $N(R^3)$,

E znamená výhodne skupinu $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

R^1 znamená výhodne skupinu $X-NH-C(=NH)$, $X-NH-C(=NX)-NH$ alebo $X-NH-CH_2$,

X a X^1 znamenajú výhodne vodíkový atóm, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle a X^1 k tomu ešte znamená skupinu $R^1-NH-C(NR'')$, pričom R' a R'' nezávisle od seba znamenajú výhodné významy pre substituent X.

R^2 znamená výhodne vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená výhodne alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, pyridylovú skupinu a skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CONHR^{14}$, $CSNHR^{14}$, $COOR^{15}$, alebo $CONHR^{15}$.

- R^{13} znamená výhodne vodíkový atóm a obzvlášť alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu, pričom celkom obzvlášť výhodná alkylová skupina je metylová skupina,
- R^{15} znamená výhodne R^{16} -alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo skupinu R^{16} , obzvlášť výhodne R^{16} -metylovú skupinu alebo skupinu R^{16} a okrem toho výhodne keď R^3 znamená skupinu $COOR^{15}$, tak R^{15} znamená potom exo-2-norbornylový zvyšok, endo-2-norbornylový zvyšok alebo 2-bicyklo[3.2.1]oktylový zvyšok a keď R^3 znamená skupinu $CONHR^{15}$, tak R^{15} znamená exo-2-norbornylový zvyšok, endo-2-norbornylový zvyšok, 3-noradamantylový zvyšok a obzvlášť 1-adamantylový zvyšok, 2-adamantylový zvyšok, 1-adamantylmetylový zvyšok alebo 2-adamantylmetylový zvyšok.
- R^{16} znamená výhodne sedemčlenný až dvanásťčlenný mostíkový bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a ktorý môže tiež obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy, vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusíkový atóm, kyslíkový atóm a atóm síry a ktorý môže byť tiež substituovaný jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a oxoskupinu.

b, c a d znamenajú výhodne nezávisle od seba číslo 1.

e, g a h znamenajú výhodne nezávisle od seba celé čísla 0 až 3.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú také, v ktorých

- W znamená skupinu $R^1-A-CH=C$ a v nej A fenylénový zvyšok, alebo skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ a v nej A dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, cyklohexylénovú skupinu, fenylénovú skupinu alebo fenylénmetylovú skupinu,

- B znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, vinylénovú skupinu alebo fenylénovú skupinu,
- E znamená skupinu $R^9\text{NHS(O)}_2$ alebo $R^{10}\text{CO}$,
- R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,
- R^1 znamená skupinu X-NH-C(=NH) , X-NH-C(=NX)-NH alebo X-NH-CH_2 ,
- X znamená vodíkový atóm, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonyl-oxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle,
- R^2 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami,
- R^3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, pyridylovú skupinu alebo skupinu $R^{11}\text{NH}$, $R^4\text{CO}$, COOR^4 , CONHR^{14} , CSNHR^{14} , COOR^{15} a CONHR^{15} a

e, g a h znamenajú nezávisle od seba celé číslo 0 až 3.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú také,

v ktorých

R^3 znamená prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo skupinu $COOR^4$, $R^{11}NH$ alebo $CONHR^{14}$, pričom skupina $-NHR^{14}$ znamená zvyšok α -aminokyseliny, jej omega-aminoalkylamidu s 2 až 8 uhlíkovými atómami alebo jej alkylesteru s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo jej arylalkylesteru so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle. Zvyšok $-NHR^{14}$ α -aminokyseliny sa pritom formálne získa abstrakciou vodíkového atómu z aminoskupiny aminokyseliny.

Z tohto sú obzvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

R^3 znamená skupinu $CONHR^{14}$, v ktorej zvyšok $-NHR^{14}$ znamená zvyšok α -aminokyseliny valínu, lyzínu, fenylglycínu, fenylalanínu alebo tryptofánu alebo ich alkylester s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo arylalkylester so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle.

Okrem toho výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom súčasne

W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z znamená skupinu $N(R^0)$,

A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,

B znamená metylénovú skupinu,

D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

R^1 znamená skupinu $H_2N-C(=NH)$, $H_2N-C(=NH)-NH$ alebo H_2N-CH_2 ,

R^2 znamená vodíkový atóm,

R^3 znamená zvyšok $CONHR^{14}$,

R^{10} znamená hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu, obzvlášť metylovú skupinu,

R^{14} znamená metylovú skupinu, ktorá je substituovaná hydroxykarbonylovou skupinou alebo metylovú skupinu, ktorá je substituovaná fenylovou skupinou a alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxye, výhodne s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxye,

b, c a d znamená číslo 1,

e, f a g znamená číslo 0 a

h znamená číslo 1 alebo 2, výhodne 1.

Keď znamená zvyšok $-NHR^{14}$ alkylester α -aminokyseliny s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, prípadne obsahuje R^{14} alkoxykarbonylový zvyšok, tak je výhodný metylester, etylester, izopropylester, izobutylester alebo terc. -butylester, keď znamená zvyšok $-NHR^{14}$ arylalkylester α -aminokyseliny so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 4 uhlíkovými atómami

v alkyle, tak je výhodný benzylester.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú ďalej také, v ktorých

W znamená skupinu $R^1-A-CH=C$ a v nej A znamená fenylénový zvyšok, alebo

W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ a v nej A znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, cyklohexylénovú skupinu, fenylénovú skupinu a fenylénmetylovú skupinu.

B znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, vinylénovú skupinu a fenylénovú skupinu,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

R^1 znamená skupinu $X-NH-C(=NH)$, $X-NH-C(=NX)-NH$ alebo $X-NH-CH_2$,

X znamená vodíkový atóm, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonyl-oxoalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle,

R^2 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená CONHR^{15} ,

R^{15} znamená R^{16} -alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu R^{16} ,
pričom

R^{16} znamená výhodne sedemčlenný až dvanásťčlenný mostíkový bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a ktorý môže tiež obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy, vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusíkový atóm, kyslíkový atóm a atóm síry a ktorý môže byť tiež substituovaný jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a oxoskupinu,

a obzvlášť znamená adamantylový zvyšok alebo adamantyl-metylový zvyšok,

e, g a h znamenajú nezávisle od seba celé číslo 0 až 3, a

b, c a d znamená číslo 1.

Medzi týmito obzvlášť výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I, obsahujúcimi ako substituent R^{16} bicyklický alebo tricyklický zvyšok, sú celkom obzvlášť výhodné také, v ktorých súčasne

W znamená skupinu $R^1\text{-A-C}(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z znamená skupinu $\text{N}(R^0)$,

A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,

B znamená metylénový zvyšok,

D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

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

R^2 znamená vodíkový atóm,

R^3 znamená zvyšok $CONHR^{15}$,

R^{10} znamená hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu, obzvlášť metylovú skupinu,

R^{15} znamená adamantylový zvyšok alebo adamantylmetylový zvyšok,

b, c a d znamená číslo 1,

e, f a g znamená číslo 0 a

h znamená číslo 1 alebo 2, výhodne 1.

Ďalej sú obzvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I tiež také, v ktorých súčasne

W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z znamená skupinu $N(R^0)$,

A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,

B znamená metylénový zvyšok,

D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

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

R^2 znamená vodíkový atóm,

R^3 znamená nesubstituovaný fenylový zvyšok alebo naftylový zvyšok, fenylový alebo naftylový zvyšok, substituovaný jedným, dvoma alebo troma rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, hydroxy skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitro skupinu, metyléndioxy skupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxy, aminokarbonylovú skupinu, kyanoskupinu, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu a benzyloskupinu, ďalej znamená pyridylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť fenylový zvyšok,

R^{10} znamená hydroxy skupinu alebo alkoxy skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 4 uhlíkovými atómami, a obzvlášť zvyšok zo skupiny zahrňujúcej hydroxy skupinu,

metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu a izopropoxy-
skupinu,

R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,
cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo
benzylovú skupinu, obzvlášť metylovú skupinu,

b, c a d znamená číslo 1,

e, f a g znamená číslo 0 a

h znamená číslo 1 alebo 2, výhodne 1.

Z týchto obzvlášť výhodných zlúčenín všeobecného vzorca I sú
celkom obzvlášť výhodné také, v ktorých súčasne

W znamená skupinu $R^1-A-C(CH_3)$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z znamená skupinu NH,

A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,

B znamená metylénový zvyšok,

D znamená skupinu CH(fenyl),

E znamená hydroxykarbonylovú skupinu, metoxykarbonylovú
skupinu, etoxykarbonylovú skupinu alebo izopropoxy-
karbonylovú skupinu,

R^1 znamená amino-imino-metylovú skupinu,

R znamená vodíkový atóm,

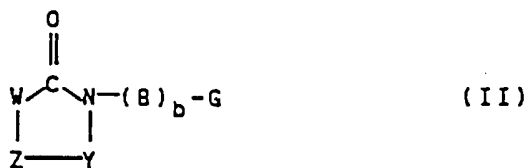
b, c , d a h znamená číslo 1, a

e, f a g znamená číslo 0.

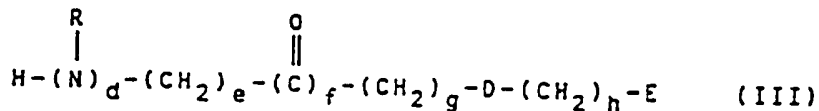
Okrem tohto výhodné sú z týchto celkom obzvlášť výhodných zlúčenín také, ktoré majú na opticky aktívnom centre v polohe 4 imidazolidínového kruhu a na opticky aktívnom uhlíkovom atóme v skupine D vždy jednotnú konfiguráciu, obzvlášť na uhlíkovom atóme v skupine D S-konfiguráciu.

Tiež u všetkých výhodných foriem vyhotovenia zahrňuje predložený vynález prirodzene, ako už bolo vyššie uvedené, fyziologicky prijateľné soli týchto zlúčenín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu napríklad vyrobiť fragmentovou kondenzáciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



so zlúčeninou všeobecného vzorca III



v ktorom majú W, Y, Z, B, D, E a R, ako i b, d, e, f, g a h vyššie uvedený význam a

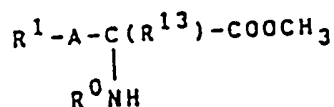
G znamená hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxye, aktivované

deriváty karboxylových kyselín, ako sú chloridy, aktívne estery alebo zmesné anhydridy, alebo znamená izokyanátoskupinu.

Na kondenzáciu zlúčenín všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III sa používajú výhodne kopulačné metódy známe z chémie peptidov (pozri napríklad Houben - Weyl, Methoden der organischen Chemie, diel 15/1 a 15/2, Stuttgart, 1974). K tomu je spravidla nutné počas kondenzácie chrániť prítomné nereagujúce aminoskupiny reverzibilnými ochrannými skupinami. To isté platí pre karboxylové skupiny zlúčenín všeobecného vzorca III, ktoré sa výhodne vyskytujú ako alkylester s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, benzylester alebo terc.-butylester. Ochrana aminoskupín sa ušetrí v prípade, že sa generované aminoskupiny vyskytujú ešte ako nitroskupiny alebo kyanoskupiny a až po kopulácii sa vytvoria hydrogenáciou. Po kopulácii sa prítomné ochranné skupiny vhodným spôsobom odštiepia. Napríklad sa môžu NO₂-skupiny (guanidínová ochrana), benzyloxykarbonylové skupiny a benzylester odhydrogenovať. Ochranné skupiny typu terc.-butylu sa odštiepia kyslo, zatiaľ čo 9-fluórenyl-metyloxykarbonylový zvyšok sa odstráni pomocou sekundárnych aminov.

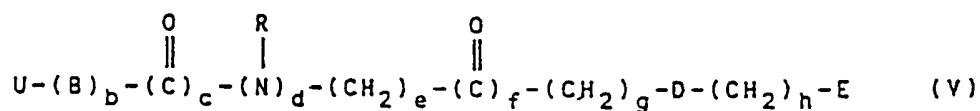
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, u ktorých päťčlenný heterocyklus predstavuje dioxo-substituovaný alebo tioxo-oxo-substituovaný imidazolidínový kruh, v ktorom W znamená skupinu R¹-A-C(R¹³), je možné získať nasledujúcim spôsobom:

Reakciou α-aminokyselín alebo N-substituovaných α-amino-kyselín alebo výhodne ich esterov, napríklad metylesteru, etylesteru, terc.-butylesteru alebo benzylesteru, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca IV



IV

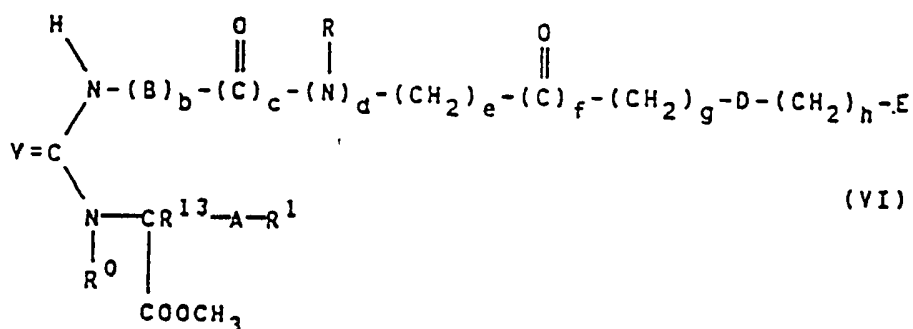
v ktorom R^0 , R^1 , R^{13} a A majú vyššie uvedený význam, s izokyanátom alebo izotiokyanátom, napríklad všeobecného vzorca V



v ktorom majú B , D , E a R , ako i b , c , d , e , f , g a h vyššie uvedený význam a

U znamená izokyanátoskupinu, izotiokyanátoskupinu alebo trichlórmetylkarbonylaminoskupinu,

sa získajú deriváty močoviny alebo tiomočoviny, napríklad všeobecného vzorca VI

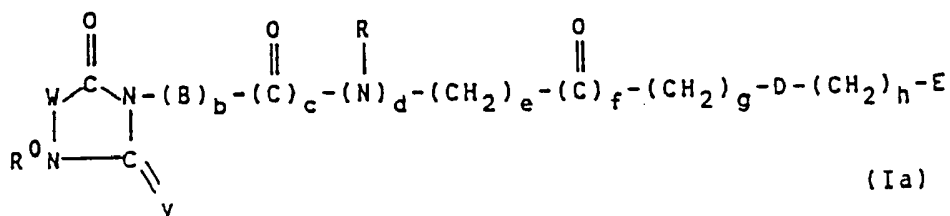


v ktorom majú substituenty vyššie uvedený význam a

V znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

tieto sa zahriatím s kyselinou cyklizujú za zmydelnenia

esterových funkcií na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



v ktorom

V znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

W znamená skupinu $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$

a ostatné substituenty majú vyššie uvedený význam.

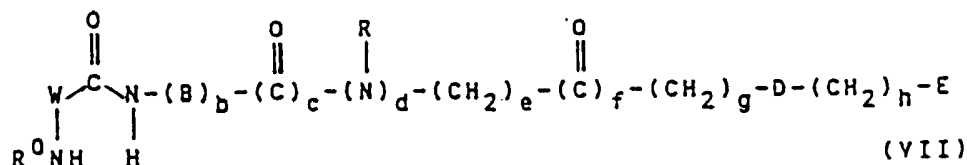
Počas cyklizácie môžu byť guanidínové skupiny blokované ochrannými skupinami ako je napríklad NO_2 alebo Mtr. Rovnako tak sa môžu vyskytovať aminoskupiny v bočnom reťazci v chránenej forme (napríklad ako Boc-derivát alebo Z-derivát) alebo ešte ako NO_2 -funkcie alebo kyano-funkcie, ktoré sa potom redukujú na aminoskupiny alebo v prípade kyanoskupiny sa môže tiež premeniť na amidinoskupinu.

Ďalšou metódou na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca Ia, v ktorom

V znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

W znamená skupinu $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$,

a ostatné substituenty majú vyššie uvedený význam, je reakcia zlúčenín všeobecného vzorca VII



v ktorom znamená W skupinu $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$ a ostatné substituenty majú vyššie uvedený význam,

s fosgénom, tiofosgénom alebo zodpovedajúcimi ekvivalentmi (pozri S. Goldschmidt a M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575 (1952), 217 - 231 a C. Tropp, Chem. Ber. 61 (1928), 1431 až 1439).

Pre guanyláciu a nitroguanyláciu aminofunkcií je možné použiť nasledujúce reagenty:

1. O-metylizomočovina

(S. Weiss a H. Krommer, Chemiker-Zeitung 98 (1974), 617 až 618),

2. S-metylizotiomočovina

(R. F. Borne, M. L. Forrester a I. W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977), 771 až 776)

3. nitro-S-metylizotiomočovina

(L. S. Hafner a R. E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959) 1157),

4. kyselina formamidínsulfónová

(K. Kim, Y.-T. Lin a H. S. Mosher, Tetrahedron Lett. 29 (1988), 3183 až 3186),

5. 3,5-dimetyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrát

(F. L. Scott, D. G. O'Donovan a J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953), 4053 až 4054),

6. N,N'-di-terc.-butyloxykarbonyl-S-metyl-izotiomočovina
(R. J. Bergeron a J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987), 1700 až 1703),
7. N-alkoxykarbonyl-, N,N'-dialkoxykarbonyl-, N-alkylkarbonyl- a N,N'-dialkylkarbonyl-S-metyl-izotiomočovina
(H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz a H. Thomas, Arzneim. Forsch. (Drug Res. 34 (1984) 531 až 542).

Amidíny sa môžu vyrobiť zo zodpovedajúcich kyanozlúčenín adíciou alkoholov (napríklad metylalkoholu alebo etylalkoholu) v kyslom bezvodom médiu (napríklad dioxáne, metylalkohole alebo etylalkohole) a nasledujúcou aminolýzou, napríklad spracovaním s amoniakom v alkoholoch, ako je napríklad izopropylalkohol, etylalkohol alebo metylalkohol (G. Wagner, P. Richter a Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974), 12 až 15). Ďalšou metódou na výrobu amidínov je adícia sírovodíka na kyanoskupinu, nasledujúca metylácia vzniknutého tioamidu a konečne reakcia s amoniakom (DD patentový spis 235 866).

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

Lieky sa môžu aplikovať orálne, napríklad vo forme piluliek, tabletiek, potiahnutých tabletiek, dražé, tvrdých a mäkkých želatínových kapsúl, granulátov, roztokov, sirupov, emulzií, suspenzií alebo aerosolových zmesí. Aplikácia môže ale tiež prebiehať rektálne, napríklad vo forme čapíkov, alebo

parenterálne, napríklad vo forme injekčných roztokov alebo infúzných roztokov alebo mikrokapsúl alebo implantátov alebo perkutánne, napríklad vo forme mastí alebo tinktúr, alebo tiež nasálne, napríklad vo forme nasálnych sprejov.

Farmaceutické preparáty sa môžu vyrobiť známymi spôsobmi s použitím farmaceuticky inertných anorganických alebo organických nosičov. Na výrobu piluliek, tabletiiek, dražé a tvrdých želatínových kapsúl sa môže napríklad použiť laktóza, kukuričný škrob alebo jeho deriváty, mastenec, kyselina stearová a jej soli a podobne. Ako nosiče pre mäkké želatínové kapsule a čapíky je možné uviesť napríklad tuky, vosky, polotuhé a kvapalné polyoly, prírodné alebo stužené oleje a podobne. Ako nosiče na výrobu roztokov a sirupov sú vhodné napríklad voda, polyoly, roztoky sacharózy, invertného cukru, glukózy a podobne. Ako nosiče na výrobu injekčných roztokov sú vhodné napríklad voda, alkoholy, glycerol, polyoly, rastlinné oleje a podobne. Ako nosiče pre mikrokapsule alebo implantáty sú vhodné napríklad zmesné polyméry z kyseliny glykolovej a kyseliny mliečnej.

Farmaceutické preparáty môžu obsahovať okrem účinných látok a nosičov tiež ešte prísady, ako sú napríklad plnidlá, penidlá, spojivá, mazivá, zmáčadlá, stabilizačné látky, emulgátory, konzervačné látky, sladidlá, farbivá, chuťové látky alebo aromatizačné činidlá, pufrovacie substancie, rozpúšťadlá alebo látky sprostredkujúce rozpúšťanie, urýchľovače rozpúšťania, odpeňovače, látky tvoriace soli, látky tvoriace gély, zahusťovadlá, činidlá regulujúce prchanie, sorpčné prostriedky, činidlá na dosiahnutie depotného efektu alebo činidlá, najmä soli, na zmenenie osmotického tlaku, poťahové prostriedky, antioxidanty a podobne. Farmaceutické preparáty môžu obsahovať tiež dve alebo viacero zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľných solí a ešte jednu alebo niekoľko iných terapeuticky účinných látok.

Takéto iné terapeuticky účinné substancie sú napríklad prostriedky podporujúce prekrvenie, ako je napríklad

dihydroergocristin, nicergolin, buphenin, kyselina nikotínová a jej estery, pyridylkarbinol, bencyclan, cinnarizin, naftidrofuryl, raubasin a vincamin; pozitívne inotropné zlúčeniny, ako je napríklad digoxin, acetydigoxin, metildigoxin a lanthano-glykozidy; koronárne dilatátory, ako je napríklad karbochromen; dipyridamol, nifedipin a perexilin; antiagínózne zlúčeniny, ako je napríklad izosorbiddinitrát, izosorbid-mononitrát, glycerolnitrát, molzidomin a verapamil; β -blokátory, ako je napríklad propranolol, oxprenolol, atenolol, metaprolol a penbutolol. Okrem toho sa dajú uvedené zlúčeniny kombinovať s inými nootropne účinnými substanciami, ako je napríklad piracetam alebo so ZNS-aktívnymi substanciami, ako je napríklad prilindol, sulpirid a podobne.

Dávka sa môže pohybovať v širokom rozmedzí a je potrebné ju prispôbiť vždy v každom jednotlivom prípade individuálnym okolnostiam. Všeobecne býva pri orálnej aplikácii denná dávka asi 0,1 až 1 mg/kg, výhodne 0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, dostatočná na dosiahnutie požadovaných výsledkov, pri intravenózne aplikácii je denná dávka všeobecne asi 0,01 až 0,3 mg/kg, výhodne 0,05 až 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti. Denná dávka sa normálne, najmä pri aplikácii väčších množstiev, rozdeľuje na väčší počet, napríklad 2, 3 alebo 4 dielčie dávky. Prípadne môže byť, vždy podľa individuálnych reakcií, potrebné uvedené denné dávky zmeniť ako smerom hore, tak tiež dole. Farmaceutické preparáty obsahujú normálne 0,2 až 50 mg, výhodne 0,5 až 10 mg účinnej látky všeobecného vzorca I alebo niektorej z jej farmaceuticky akceptovateľnej soli pre jednu dávku.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I majú schopnosť potláčať adhéziu bunka - bunka, ktorá spočíva na interakcii proteínov, obsahujúcich sekvenciu Arg-Gly-Asp ako fibronektínu, fibrinogénu alebo Willebrandovho faktora s tzv. integrínmi. Integríny sú transmembránové glykoproteíny, receptory pre glykoproteíny bunecnej matrice, obsahujúcej Arg-Gly-Asp (E. Ruoslahti a M. D. Piersbacher, Science 238 (1987), 491 - 497, D. R. Phillips, I. F. Charo, L. V. Parise a L. A. Fitzgerald, Blood

71 (1988), 831 - 843). Okrem toho potláčajú väzbu ďalších adhezívnych proteínov, ako je vitronektín, kolagén a laminín na zodpovedajúce receptory na povrchu rôznych typov buniek.

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

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

Zlúčeniny boli skúšané predovšetkým na svoj inhibičný účinok pri agregácii krvných doštičiek a na priľnutie fibrinogénu na krvných doštičkách. Meranie sa vykonáva na gelovo filtrovaných ľudských krvných doštičkách, aktivovaných pomocou ADP alebo trombínu. Ďalej sa skúša ich účinok in vivo na inhibíciu agregácie trombocytov a na inhibíciu trombózy.

Testovacia metóda 1

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

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

Na to sa izolujú humánne trombocyty z plazmy bohatej na krvné doštičky (PRP) gelovou filtráciou na Sepharose 2 B. Získaná suspenzia gelovo filtrovaných doštičiek (GFP), ktorá obsahuje 3×10^8 doštičiek/ml, sa za prítomnosti 1 mg/ml fibrinogénu aktivuje buď 10 μ M ADP alebo 0,1 U/ml trombínu a pri teplote 37°C sa mieša pri 1 000 otáčkach za minútu v agregometri (PAP 4, Biodata, Hartboro, PA, USA). Ako miera pre agregáciu sa meria maximálny vzostup prestupnosti pre svetlo. Testovacie látky sa dajú pri teplote 37 °C k suspenzii gelovo filtrovaných krvných doštičiek dve minúty predaktiváciou pomocou ADP, prípadne trombínu. Inhibícia agregácie sa udáva ako hodnota IC_{50} , to znamená ako stredná koncentrácia testovanej substancie, ktorá je potrebná pre 50 % inhibíciu vo vzorke GFP 2 až 4 rôznych darcov (polologaritmický vzťah dávka - účinok).

Výsledky pre zlúčeniny z ďalej uvedených príkladov sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

Príklad	IC ₅₀ (μM)	
	ADP-stimulované	trombín-stimulované
1	0.04	0.05
6	2.5	0.8
7	0.3	0.3
8	0.15	0.1
9	1.0	0.5
10	0.15	0.06
13	0.2	0.2
20	2.0	1.0
21	0.8	0.5
22	0.025	0.05
23	0.03	0.05
24	0.055	0.08
25	0.03	0.05
26	0.02	0.04
27	0.025	0.04
28	0.025	0.04
29	0.05	0.04
30	0.5	0.4
31	3	0.6
32	0.2	0.15
33	0.5	0.2
34	2.5	1.5
35	0.1	0.3
36	0.2	0.15
37	0.1	0.2
38	0.3	0.35
39	0.08	0.15
40	0.4	0.25
41	0.1	0.15
42	0.3	0.2
43	0.5	0.5
44	0.4	0.2
45	0.2	0.2
46	0.1	0.1
47	0.1	0.15
48	2.0	0.8
49	0.6	0.2
50	0.55	0.4

Tabuľka (pokračovanie)

Príklad	IC ₅₀ (μM)	
	ADP-stimulované	trombín-stimulované
52	0.5	0.4
56	0.1	0.06
57	6	5
58	0.02	0.025
59	50	40
60	5	4
67	0.08	0.2
68	0.05	0.045
69	0.025	0.045
70	0.065	0.07

Testovacia metóda 2

Skúša sa inhibícia väzby fibrinogénu na svoje receptory (glykoproteín IIb/IIIa) na intaktných, gelovo filtrovaných humánných trombocytoch pomocou zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Udávané sú hodnoty K_i inhibície väzby ^{125}I -fibrinogénu po stimulácii pomocou ADP (10 μM) (literatúra: Bennet, J. S., Vilaire, G. J., Clin. Invest. 64, 1393 až 1401 (1979), Kornecki, E. a kol., J. Biol. Chem. 256, 5696 až 5701 (1981)).

Na to sa izolujú humánne trombocyty z plazmy bohatej na doštičky (PRP) gelovou filtráciou na Sepharose 2 B. Získa sa takto suspenzia gelovo filtrovaných doštičiek (GFP), ktorá obsahuje 4×10^8 doštičiek/ml. Doštičky sa inkubujú za prítomnosti 40 nmol/l ^{125}I -fibrinogénu, 10 μM ADP a rôznych koncentrácií testovanej substancie po dobu 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa alikvótne diely 100 μl dajú na 20 % cukrózu a doštičky sa sedimentujú dvojminútovým odstredením pri 12 000 otáčkach za minútu. Supernatant sa opatrne a úplne oddekantuje a zvyšok sa meria v gama - čítači. Odpočítaním väzby za prítomnosti prebytku (10 μM) nezačleneného fibrinogénu od celkovej viazanej rádioaktivity sa zistí špecifická väzba. Väzba sa udáva v fmol ^{125}I -fibrinogénu/ 10^8 doštičiek. Disociačná konštanta K_i pre testovanú látku sa určí z vytesňovacích experimentov

^{125}I -fibrinogénu proti neoznačenej testovanej látke pomocou počítačovej analýzy väzobných dát (Sigma - Plot).

Pri tomto teste sa pre zlúčeniny z ďalej uvedených príkladov vyhotovenia získajú nasledujúce výsledky:

Tabuľka

Príklad	K_i (μM) stimulované ADP
1	0.0132
56	0.0218
57	1.97
58	0.0092

Testovacia metóda 3

Skúša sa inhibícia väzby fibrinogénu na svoje receptory (glykoproteín IIb/IIIa), spôsobená zlúčeninami podľa predloženého vynálezu, na izolovaných receptoroch, získaných z ľudských trombocytov a imobilizovaných na mikrotitračných doskách. Udávané sú hodnoty K_i inhibície väzby ^{125}I -fibrinogénu (literatúra: Fitzgerald, L. A. a kol., Anal. Biochem. 151, 169 - 177 (1985), Pytela, R. a kol., Science 231, 1559 - 1562 (1986), Charo, I. F. a kol., J. Biol. Chem. 266, 1415 - 1421 (1991), Scarborough, R. M. a kol., J. Biol. Chem. 266, 9359 - 9362 (1991)). Pri tomto teste sa pre zlúčeniny z ďalej uvedených príkladov získajú nasledujúce výsledky:

Tabuľka

Príklad	K_i (μ M) stimulované ADP
1	0.172
13	0.748
21	1.9
22	0.15
25	0.175
27	0.107
26	0.117
28	0.078
39	0.948
40	1.99
46	1.23
56	0.486
57	37.3
58	0.172

Príklady vyhotovenia vynálezu

Produkty, uvádzané v nasledujúcich príkladoch vyhotovenia, boli identifikované pomocou hmotových spektier a/alebo NMR spektier.

Príklad 1

[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

1a. (R,S)-4-(4-kyanofenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolín

20 g (138 mmól) p-acetylbenzonitrilu, 115,6 g (1,21 mól) uhličitanu amónneho a 11,6 g (178 mmól) kyanidu draselného sa rozpustí v 600 ml zmesi z 50 % etylalkoholu a 50 % vody. Reakčná zmes sa mieša po dobu 5 hodín pri teplote 55 °C a potom sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Hodnota pH roztoku sa potom upraví pomocou 6 N kyseliny chlorovodíkovej na 6,3 a zmes sa mieša po dobu 2 hodiny pri teplote miestnosti. Vytvorená

zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a za vysokého vákua sa usuší nad oxidom fosforečným.

Výťažok: 22,33 g (75 %).

1b. Metylester kyseliny [(R,S)-4-(4-kyanofenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

1,068 g (46,47 mmól) sodíka sa pod dusíkovou atmosférou rozpustí v 110 ml absolútneho metylalkoholu. Číry roztok sa zmieša s 10 g (46,47 mmól) (R,S)-4-(4-kyanofenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidínu a reakčná zmes sa varí po dobu 2 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa pridá 7,75 g (46,68 mmól) jodidu draselného a v priebehu jednej hodiny sa prikvapká roztok 4,53 ml (51,3 mmól) metylesteru kyseliny chlór octovej v 5 ml metylalkoholu. Táto zmes sa zahrieva po dobu 6 hodín k varu, potom sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti a zahustí sa. Získaný olejovitý zvyšok sa chromatografuje cez silikagél za použitia zmesi metylénchloridu a etylesteru kyseliny octovej (9 : 1).

Výťažok: 8,81 g (66 %).

1c. Hydrochlorid metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-etoxyimino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

Suspenzia 4 g (13,92 mmól) metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-kyanofenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej v 60 ml absolútneho etylalkoholu sa ochladí na teplotu 0 °C a do tejto suspenzie sa zavádza vysušený plynný chlorovodík, pričom sa teplota udržiava stále pod 10 °C. Toto sa vykonáva až do doby, kedy sa v IR - spektre už nevyskytujú pásy nitrilu. Etanolickey roztok sa potom zmieša s 200 ml dietyléteru a nechá sa stáť cez noc pri teplote 4 °C. Vytvorená zrazenina sa odsaje a za vysokého vákua sa usuší.

Výťažok: 3,96 g (77 %).

1d. Hydrochlorid metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

3,96 g (10,7 mmól) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-(etoxy-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej sa suspenduje v 40 ml izopropylalkoholu a zmieša sa s 11,9 ml 2 N roztoku amoniaku v izopropylalkohole. Reakčná zmes sa mieša po dobu 2 hodiny pri teplote 50 °C a potom sa vsádzka ochladí a zmieša sa s 200 ml dietyléteru. Vytvorená zrazenina sa odsaje a usuší sa za vysokého vákuu.

Výťažok: 3,27 g (89 %).

1e. Hydrochlorid kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

3,27 g (9,6 mmól) hydrochloridu metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej sa rozpustí v 50 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Tento roztok sa zahrieva po dobu 6 hodín k varu a potom sa zahustí.

Výťažok: 2,73 g (87 %).

1f. Hydrochlorid di-terc.-butylesteru [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-fenylglycínu

K roztoku 1 g (3,06 mmól) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej, 1,27 g (3,06 mmól) hydrochloridu H-Asp(OBu^t)-Phg-Obu^t a 413 mg HOBt v 10 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 673 mg (3,06 mmól) DCC. Reakčná zmes sa potom mieša po dobu

jednej hodiny pri teplote 0 °C a po dobu 4 hodiny pri teplote miestnosti, načo sa vsádzka nechá stáť cez víkend v chladničke. Vytvorená zrazenina sa potom odsaje a filtrát sa zahustí. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje cez silikagél s použitím zmesi metylénchloridu, metylalkoholu, ľadovej kyseliny octovej a vody (8,5 : 1,5 : 0,15 : 0,15).

Výťažok: 920 mg olejovitej kvapaliny (obsahuje ešte kyselinu octovú).

1g. [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

920 mg hydrochloridu di-terc.-butylesteru [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu sa rozpustí v zmesi 5,4 ml kyseliny trifluóroctovej, 0,6 ml vody a 0,6 ml dimerkaptoetánu. Táto zmes sa nechá stáť po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti, načo sa zahustí za vákua vodnej vývevy. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje na Sephadex LH20 zmesou ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody, pričom sa frakcie s čistou substanciou spoja a zahustia. Získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a vysuší sa lyofilizáciou.

Výťažok: 390 mg

$[\alpha]_D = + 1,3^\circ$ (c = 1, metylalkohol, 25 °C).

Príklad 2

[(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

2a. Metylester kyseliny [(R,S)-4-(4-kyanofenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

3 g (10,4 mmól) metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-kyano-

fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej sa pod argónovou atmosférou rozpustí v 15 ml bezvodého dimetylformamidu. V protiprúde argónu sa potom pridá 275,5 mg (11,4 mmól) disperzie hydridu sodného v minerálnom oleji a reakčná zmes sa mieša po dobu 15 minút pri teplote miestnosti. Potom sa zmieša so 721 µl (11,4 mmól) metyljodidu, mieša sa po dobu 4 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Roztok sa potom zakoncentruje a substancia sa kvôli čisteniu chromatografuje cez silikagel za použitia zmesi metylénchloridu a etylesteru kyseliny octovej (9,5 : 0,5). Frakcie s čistou substanciou sa spoja a zahustia.

Výťažok: 2,14 g olejovitej látky (68 %).

2b. Hydrochlorid metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-etoxy-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

Roztok 2,56 g (8,5 mmól) metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-kyanofenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej v 40 ml absolútneho etylalkoholu sa ochladí na teplotu 0 °C a do tohto roztoku sa zavádza vysušený plynný chlorovodík, pričom sa teplota stále udržiava pod 10 °C. Toto sa vykonáva tak dlho, kým sa už v IR-spektre nevyskytujú pásy nitrilu. Etanolický roztok sa potom zahustí na objem 20 ml, zmieša sa s 200 ml dietyléteru a suspenzia sa za vysokého vákua vysuší.

Výťažok: 2,27 g (76 %).

2c. Hydrochlorid metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

2,26 g (6,4 mmól) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-etoxy-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej sa suspenduje v 25 ml izopropylalkoholu a táto suspenzia

sa zmieša so 7,2 ml 2 N roztoku amoniaku v izopropylalkohole. Reakčná zmes sa potom mieša po dobu 2,5 hodín pri teplote 50 °C, načo sa vsádzka ochladí a zmieša sa s 200 ml dietyléteru. Vytvorená zrazenina sa odsaje a za vysokého vákua sa usuší.

Výťažok: 1,03 g (45 %).

2d. Hydrochlorid kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

1 g (3,14 mmól) hydrochloridu metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej sa rozpustí v 20 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Tento roztok sa zahrieva k varu po dobu 6 hodín a potom sa zahustí.

Výťažok: 770 mg (81 %).

2e. Hydrochlorid di-terc.-butylesteru [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu

K roztoku 340 mg (1 mmól) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej, 415 mg (1 mmól) hydrochloridu H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t a 135 mg HOBT v 7 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 220 mg (1 mmól) DCC. Potom sa pridá 0,13 ml N-etylmorfolínu, až sa dosiahne pH 5,0 a reakčná zmes sa potom mieša po dobu jednu hodinu pri teplote 0 °C a po dobu 2 hodiny pri teplote miestnosti, načo sa vsádzka nechá stáť cez víkend v chladničke. Vytvorená zrazenina sa potom odsaje a filtrát sa zahustí. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje na Sephadex LH20 pomocou zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou a spoja a zahustia a získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a vysuší sa lyofilizáciou.

Výtazok: 377 mg (57 %).

2f. [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

370 mg hydrochloridu di-terc.-butylesteru [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu (0,53 mmól) sa rozpustí v zmesi 3,6 ml kyseliny trifluóroctovej, 0,4 ml vody a 0,4 ml dimerkaptoetánu. Táto zmes sa nechá stáť po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti, načo sa zahustí za vákua vodnej vývevy. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje na Sephadexe LH20 zmesou ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody, pričom sa frakcie s čistou substanciou spoja a zahustia. Získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a vysuší sa lyofilizáciou.

Výtazok: 210 mg bielej pevnej látky (72 %)

$[\alpha]_D = - 2,8^\circ$ (c = 1, metylalkohol, 23 °C).

Príklad 3

Hydrochlorid dimetylésteru [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu

K roztoku 1,47 g (4,4 mmól) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej, 1,45 g (4,4 mmól) hydrochloridu H-Asp(OMe)-Phg-OMe a 600 mg HOBt v 15 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 977 mg (5,66 mmól) DCC. Reakčná zmes sa potom mieša jednu hodinu pri teplote 0 °C a po dobu 8 hodín pri teplote miestnosti, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje na silikageli najprv s použitím zmesi metylénchloridu, metylalkoholu, ľadovej kyseliny octovej a vody (8 : 2 : 0,15 : 0,15) a potom zmesi metylénchloridu, metylalkoholu ľadovej

kyseliny octovej (30 : 10 : 0,5). Frakcie s čistou substanciou sa zahustia a získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a vysuší sa lyofilizáciou.

Výťažok: 437 mg bielej pevnej látky (16 %).

Príklad 4

Hydrochlorid diizopropylesteru [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu

4a. Izopropylester (N-benzyloxykarbonyl)-L-fenylglycínu

20 g (70 mmól) Z-Phg-OH sa rozpustí v zmesi 26 ml izopropylalkoholu a 26 ml pyridínu, k tomuto roztoku sa pridá roztok 31,5 ml 50 % anhydridu kyseliny propánfosfónovej v etylesteri kyseliny octovej a 350 mg DAMP a reakčná zmes sa mieša po dobu 24 hodín pri teplote miestnosti. Vsádzka sa potom vo vákuu zahustí a získaný zvyšok sa rozdelí medzi etylester kyseliny octovej a vodu. Organická fáza sa vytrepe roztokom hydrogénsíranu draselného (100 g síranu draselného a 50 g hydrogénsíranu draselného, rozpustených v jednom litri vody), roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou. Organická fáza sa potom vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa.

Výťažok: 16,74 g olejovitej kvapaliny (73 %).

4b. Hydrochlorid izopropylesteru L-fenylglycínu

16,74 g (51 mmól) izopropylesteru (N-benzyloxykarbonyl)-L-fenylglycínu sa rozpustí v metylalkohole a na automatickej byrete sa za prídavku 2 N metanolickej kyseliny chlorovodíkovej pri pH 4,6 katalyticky hydrogenuje na paládiu na aktívnom uhlí. Katalyzátor sa potom odsaje cez kremelinu a získaný filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom.

Výťažok: 9,21 g bielej pevnej látky (79 %).

4c. Hydrochlorid C_{beta}-izopropylesteru kyseliny L-asparágovej

1 000 ml izopropylalkoholu sa ochladí na teplotu -10 °C a pomaly sa zmieša s 31 ml (0,16 mól) tionylchloridu. Do roztoku sa potom vnesie 40 g (0,3 mól) kyseliny L-asparágovej. Reakčná zmes sa mieša po dobu 6 hodín pri teplote 40 °C a potom sa vsádzka nechá stáť cez víkend pri teplote miestnosti. Roztok sa potom zahustí na objem 250 ml a zmieša sa s 500 ml dietyléteru. Vytvorená zrazenina sa odsaje, filtrát sa ďalej zahustí a ďalší produkt sa vyžráža prídavkom dietyléteru. 20 g surového produktu sa potom čistí na stĺpci s 1 kg kyslého oxidu hlinitého.

Výťažok: 8,55 g.

4d. Cyklohexylamínová soľ C_{beta}-izopropylesteru kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej

8,55 g (48,8 mmól) hydrochloridu C_{beta}-izopropylesteru kyseliny L-asparágovej sa rozpustí v zmesi 110 ml vody a 110 ml dioxanu a tento roztok sa zmieša so 4,1 g (48,8 mmól) hydrogénuhličitanu sodného. K tejto reakčnej zmesi sa pridá 13,4 g (53,8 mmól) N-(benzyloxykarbonyloxy)-sukcinimidu a mieša sa po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti. Prídavkom 10 g hydrogénuhličitanu sodného sa upraví hodnota pH na 8, vsádzka sa mieša po dobu 5 hodín pri teplote miestnosti a potom sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozdelí medzi etylester kyseliny octovej a 2 N kyselinu chlorovodíkovú, organická fáza sa vytrepe vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaná olejovitá kvapalina (12,35 g) sa rozpustí v 30 ml dietyléteru, prikvapká sa cyklohexylamín až do dosiahnutia pH 8,0 a vytvorená zrazenina sa odsaje, premyje sa dietyléterom a usuší sa.

Výťažok: 12,84 g (64 %).

4e. C_{beta}-izopropylester kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-
L-asparágovej

12,84 g cyklohexylamínovej soli C_{beta}-izopropylesteru kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej (31,4 mmól) sa suspenduje v 250 ml etylesteru kyseliny octovej. Táto suspenzia sa vytrepe 15,7 ml (31,4 mmól) 2 N kyseliny sírovej a vodou, kým nevznikne číry roztok. Organická fáza sa premyje roztokom hydrogénuhličitanu draselného (100 g síranu draselného a 50 g hydrogénsíranu draselného, rozpustených v 1 l vody), vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustia sa.

Výťažok: 8,22 g olejovitej kvapaliny (85 %).

4f. C_{beta}-izopropylester L-fenylglycín-izopropylester
kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej

K roztoku 8 g (25,86 mmól) Z-L-Asp(OiPr)-OH, 5,94 g (25,86 mmól) H-Phg-OiPr a 3,49 g HOBt v 100 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 0,36 ml N-etylmorfolínu a 5,69 g (25,86 mmól) DCC. Táto zmes sa nechá miešať po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a po dobu 4 hodiny pri teplote miestnosti, potom sa vsádzka nechá cez noc stáť, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej a organická fáza sa vytrepe roztokom hydrogénsíranu draselného (100 g síranu draselného a 50 g hydrogénsíranu draselného, rozpustených v jednom litri vody), roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou. Organická fáza sa potom vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný olejovitý zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia zmesi n-heptánu a etylesteru kyseliny octovej (7 : 3).

Výťažok: 10,28 g (82 %).

4g. Hydrochlorid C_{beta}-izopropylester L-fenylglycín-
izopropylesteru kyseliny L-asparágovej

10,28 g (21,2 mmól) C_{beta}-izopropylester L-fenylglycín-izopropylester kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej sa rozpustí v 250 ml metylalkoholu a na automatickej byrete sa za prídavku 2 N metanolickej kyseliny chlorovodíkovej pri pH 4,6 katalyticky hydrogenuje na paládiu na aktívnom uhlí. Katalyzátor sa potom odsaje cez kremelinu a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do vody a vysuší sa lyofilizáciou.

Výťažok: 6,56 g bielej pevnej látky (80 %).

4h. Hydrochlorid diizopropylesteru [(R,S)-4-(4-amino-
imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-
1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu

K roztoku 2 g (6,12 mmól) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej, 2,37 g (6,12 mmól) H-Asp-OiPr-hydrochloridu a 826,3 mg HOBt v 15 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 1,35 g (6,12 mmól) DCC a reakčná zmes sa nechá miešať po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a po dobu 5 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa nechá vsádzka stáť cez noc v chladničke, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Kvôli vyčisteniu sa substancia chromatografuje na silikageli s použitím zmesi metylénchloridu, metylalkoholu, ľadovej kyseliny octovej a vody (8,5 : 1,5 : 0,15 : 0,15). Frakcie s čistou substanciou sa spoja a zahustia a získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a vysuší sa lyofilizáciou.

Výťažok: 1,03 g bielej pevnej látky (27 %)

$[\alpha]_D = -9,3^\circ$ (c = 1, metylalkohol, 24 °C).

Príklad 5

Diizopropylester [(R,S)-4-(4-(metoxykarbonylamino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu

700 mg (1,1 mmól, pozri príklad 4) hydrochloridu diizopropylesteru [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu sa rozpustí v 15 ml dimetylformamidu a zmieša sa so 457,4 µl (3,3 mmól) trietylamínu a 212,6 µl (2,75 mmól) metylesteru kyseliny chlórnmravčej. Reakčná zmes sa nechá miešať po dobu 8 hodín pri teplote miestnosti a potom sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti, načo sa prefiltruje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodná fáza sa trikrát vytrepe etylesterom kyseliny octovej. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustia sa. Kvôli čisteniu sa amorfná substancia chromatografuje na silikageli za použitia zmesi metylénchloridu a metylalkoholu (20 : 1), pričom sa frakcie s čistou substanciou spoja a zahustia. Získaný olejovitý zvyšok sa rozotrie s dietyléterom a vytvorená zrazenina sa odsaje.

Výťažok: 410 mg bielej pevnej látky (55 %)

Príklad 6

Kyselina 3-[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxy-karbonylamino-propiónová

6a. Terc.-butylester kyseliny 3-amino-2-L-benzyloxy-karbonylamino-propiónovej

5 g (21 mmól, Bachem Chemie) kyseliny 3-amino-2-L-benzyl-oxykarbonylamino-propiónovej sa suspenduje v 50 ml dioxánu a za chladenia sa zmieša s 5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Ľahko

nažltlý roztok sa ochladí suchým ľadom a zmieša sa s 50 ml kondenzovaného izobutylénu. Táto zmes sa trepe po dobu 3 dni pri teplote miestnosti v autokláve pod dusíkovou atmosférou a za tlaku 2,02 MPa, načo sa prebytočný izobutylén vytesní prúdom dusíka. Hodnota pH roztoku sa upraví pomocou 2 M roztoku uhličitanu sodného (asi 70 ml) na 10 a tento roztok sa potom trikrát vytrepe vždy 200 ml dietyléteru. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa.

Výťažok: 4,31 g olejovitej kvapaliny (70 %)

6b. Hydrochlorid terc.-butylesteru kyseliny 3-[[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxykarbonylamino-propiónovej

K roztoku 600 mg (1,84 mmól, pozri príklad 1) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej, 542 mg (1,84 mmól) terc.-butylesteru kyseliny 3-amino-2-L-benzyloxykarbonylamino-propiónovej a 249 mg HOBt v 5 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 405 mg (1,84 mmól) DCC a reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C po dobu 6 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa nechá vsádzka stáť cez noc v chladničke, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje na silikageli s použitím zmesi metylénchloridu, metylalkoholu, ľadovej kyseliny octovej a vody (8,5 : 1,5 : 0,15 : 0,15).

Výťažok: 680 mg olejovitej látky (obsahuje ešte kyselinu octovú).

6c. Kyselina 3-[[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxykarbonylamino-propióniová

670 mg hydrochloridu terc.-butylesteru kyseliny 3-[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxykarbonylamino-propiónovej sa rozpustí v zmesi 3,6 ml kyseliny trifluóroctovej, 0,4 ml vody a 0,4 ml dimerkaptoetánu a po jednej hodine pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zahustí za vákua vodnej vývevy. Získaný zvyšok sa vyberie do vody a vodná fáza sa trikrát extrahuje dietyléterom. Organická fáza sa trikrát premyje vodou a vysuší sa lyofilizáciou. Kvôli čisteniu sa získaná substancia chromatografuje na Sephadex LH20 pomocou zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa spoja a zahustia, načo sa získaný zvyšok rozpustí vo vode a suší sa lyofilizáciou.

Výťažok: 350 mg

$[\alpha]_D = -12,4^\circ$ ($c = 1$, metylalkohol, 25°C).

Príklad 7

Hydrochlorid kyseliny 2-amino-3-[[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-propiónovej

7a. Dihydrochlorid terc.-butylesteru kyseliny 2-amino-3-[[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-propiónovej

930 mg hydrochloridu terc.-butylesteru kyseliny 3-[[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxykarbonylamino-propiónovej (pozri príklad 6b.) sa rozpustí v 25 ml metylalkoholu a na automatickej byrete sa za prídavku N metanolickej kyseliny chlorovodíkovej pri pH 4,6 katalyticky hydrogenuje s použitím paládia na aktívnom uhli. Katalyzátor sa potom odsaje cez kremelinu a filtrát sa usuší lyofilizáciou. Kvôli čisteniu sa získaná substancia chromatografuje na silikageli s použitím zmesi metylénchloridu, metylalkoholu, ľadovej kyseliny octovej a vody (9 : 4 : 0,3 :

0,65).

Výťažok: 300 mg bielej pevnej látky (42 %)

7b. Hydrochlorid kyseliny 2-amino-3-[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-amino]-propiónovej

290 mg dihydrochloridu terc.-butylesteru kyseliny 2-amino-3-[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-amino]-propiónovej sa rozpustí v zmesi 3,6 ml kyseliny trifluóroctovej, 0,4 ml vody a 0,3 ml dimerkaptoetánu, reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti a za vákua vodnej vývevy sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do vody a vodná fáza sa trikrát extrahuje dietyléterom. Organická fáza sa premyje raz vodou a spojené vodné fázy sa lyofilizujú. Kvôli vyčisteniu sa substancia chromatografuje na Sephadex LH20 pomocou zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa spoja a zahustia, získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa.

Výťažok: 39 mg bielej pevnej látky (15 %).

Príklad 8

[(R,S)-4-(4-(aminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

8a. Metylester-acetát kyseliny [(R,S)-4-(4-(aminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

1 g metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-kyanofenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej (3,48 mmól, pozri pr. 1) sa rozpustí v zmesi 8 ml etylalkoholu a 2 ml 50 % kyseliny octovej. Tento roztok sa zmieša s 200 mg 10 % Pd/C a po dobu 2 hodiny sa pri teplote miestnosti hydrogenuje v trepanom autokláve za tlaku

0,3 MPa. Katalyzátor sa potom cez kremelinu odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný olejovitý zvyšok sa chromatografuje na silikageli s použitím zmesi metylénchloridu a metylalkoholu (8 : 2).

Výťažok: 800 mg (79 %).

8b. Hydrochlorid kyseliny [(R,S)-4-(4-(aminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

750 mg metylester-acetátu kyseliny [(R,S)-4-(4-(aminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej (2,57 mmól) sa rozpustí v 15 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, tento roztok sa zahrieva k varu po dobu 6 hodín a potom sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do vody a lyofilizuje sa.

Výťažok: 700 mg (87 %).

8c. Kyselina [(R,S)-4-(4-(terc.-butoxykarbonylaminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octová

300 mg hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-(aminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej (0,96 mmól) sa rozpustí v zmesi 2 ml dioxanu a 1 ml vody, hodnota pH roztoku sa upraví pomocou 1 N hydroxidu sodného (asi 1 ml) na 8,0 a roztok sa potom ochladí na teplotu 0 °C. Za miešania sa pridá 230 mg di-terc.-butyldikarbonátu (1,05 mmól), reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a mieša sa po dobu ďalšie 3 hodiny. Hodnota pH sa pritom udržiava kontinuálnym prídavkom 1 N hydroxidu sodného (asi 1,2 ml) na 8,0. Reakčná zmes sa potom vo vákuu zakoncentruje, získaný zvyšok sa za chladenia (0 °C) okyslí pomocou roztoku hydrogénsíranu draselného (100 g síranu draselného a 50 g hydrogénsíranu draselného v 1 000 ml vody) na hodnotu pH 2,0 a vodná fáza sa trikrát extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa potom vytrepú vodou a vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného, načo sa zahustia.

Získaný zvyšok sa vyberie do malého množstva vody a lyofilizuje sa.

Výťažok: 340 mg (94 %).

8d. [(R,S)-4-(4-(terc.-butoxykarbonylaminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín-di-terc.-butylester

K roztoku 300 mg kyseliny [(R,S)-4-(4-(terc.-butoxykarbonylaminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej (0,8 mmól), 332 mg (0,8 mmól) H-Asp-(OBu^t)-Phg-OBu^t-hydrochloridu a 108 mg HOBt v 3 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 104 µl N-etylmorfolínu a 176 mg DCC (0,9 mmól). Reakčná zmes sa nechá miešať po dobu jednu hodinu pri teplote 0°C po dobu 4,5 hodín pri teplote miestnosti, načo sa vsádzka nechá stáť cez noc v chladničke, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Kvôli vyčisteniu sa substancia chromatografuje na silikageli za použitia zmesi metylénchloridu a metylalkoholu (20 : 1).

Výťažok: 320 mg olejovitej kvapaliny (54 %).

8e. [(R,S)-4-(4-(aminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

270 mg (0,51 mmól) [(R,S)-4-(4-(terc.-butoxykarbonylaminometyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín-di-terc.-butylesteru sa rozpustí v zmesi 1,8 ml kyseliny trifluóroctovej, 0,2 ml vody a 0,2 ml dimerkaptoetánu a po jednej hodine pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zahustí za vákua vodnej vývevy. Kvôli vyčisteniu sa získaná substancia chromatografuje na Sephadexe LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia a takto získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa.

Výtazok: 160 mg (59 %).

$[\alpha]_D = + 1,7^\circ$ ($c = 1$, metylalkohol, 23°C).

Príklad 9

Kyselina 3-[[(R,S) -4-(4-(amino-imino-metyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxykarbonylamino-propiónová

9a. Terc.-butylester kyseliny 3-[[(R,S) -4-(4-(amino-imino-metyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxykarbonylamino-propiónovej

K roztoku 726 mg (2,5 mmól, pozri EP-A-0 530 505) hydrochloridu kyseliny [(R,S) -4-(4-(amino-imino-metyl)-benzyl)]-octovej, 736 mg (2,5 mmól) terc.-butylesteru kyseliny 3-amino-2-L-benzyloxykarbonylamino-propiónovej a 338 mg HOBt v 10 ml dietylformamidu sa pridá pri teplote 0°C 550 mg DCC (2,7 mmól) a reakčná zmes sa nechá miešať po dobu jednej hodiny pri teplote 0°C a po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa nechá vsádzka stáť cez noc v chladničke, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozotrie s roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom s vodou, zvyšná olejovitá kvapalina sa rozpustí v metylalkohole a nerozpustný zvyšok (močovina) sa odfiltruje. Získaný roztok sa zahustí.

Výtazok: 1,2 g (85 %).

9b. Kyselina 3-[[(R,S) -4-(4-(amino-imino-metyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxykarbonylamino-propiónová

1,2 g terc.-butylesteru kyseliny 3-[[(R,S) -4-(4-(amino-imino-metyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolín-1-yl]-acetylamino]-2-benzyloxykarbonylamino-propiónovej sa rozpustí v zmesi 10,8 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,8 ml vody a po jednej hodine pri teplote

miestnosti sa tento roztok zahustí za vákua vodnej vývevy. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, vytvorená zrazenina sa odsaje a substancia (380 mg) sa kvôli čisteniu chromatografuje na Sephadexe LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa.

Výťažok: 56 mg (5 %).

Príklad 10

[(R,S)-4-(4-(guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimida-
zolidín-1-yl)]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

10a. [(R,S)-4-(4-(benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-
2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)]-acetyl-L-aspartyl-L-
fenylglycín-di-terc.-butylester

300 mg (0,625 mmól) kyseliny [(R,S)-4-(4-benzyloxy-
karbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-
octovej (príklad 11e.) sa rozpustí v 50 ml dimetylformamidu a pri
teplote 0 °C sa zmieša so 145 mg (0,7 mmól) DCC a s 85 mg (0,625
mmól) HOBt. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednu hodinu, pridá sa
260 mg (0,625 mmól) H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-hydrochloridu a 86,4 mg
(0,75 mmól) N-etylmorfolínu a táto zmes sa mieša po dobu 4 hodiny
pri teplote miestnosti. Potom sa zahustí, získaný zvyšok sa
rozpustí v etylesteri kyseliny octovej, odsaje sa, organická fáza
sa premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a roztokom
hydrogénsíranu draselného, vysuší sa a zahustí. Získaný zvyšok sa
rozmieša s dietyléterom a odsaje sa.

Výťažok: 370 mg (74 %).

10b. [(R,S)-4-(4-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

370 mg (0,46 mmól) di-terc.-butylesteru [(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu sa mieša s 3,7 ml 90 % kyseliny trifluóroctovej po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti a roztok sa potom za vysokého vákua zahustí. Získaný zvyšok sa rozpustí v 50 ml metylalkoholu, zmieša sa s 50 mg 10 % Pd/C a hydrogenuje sa pri teplote miestnosti. Po úplnom prebehnutí reakcie sa katalyzátor odfiltruje, zahustí sa a získaný zvyšok sa kvôli vyčisteniu chromatografuje na Sephadex LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia, získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa.

Výťažok: 123 mg (48 %).

t.t.: 180 °C.

Príklad 11

Dimetylester [(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu

11a. (R,S)-4-(4-nitro-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín

20,8 g (0,32 mól) kyanidu draselného a 96,1 g (1 mól) uhličitanu amónneho sa rozpustí v 250 ml vody a tento roztok sa opatrne pridá k roztoku 49,5 g (0,3 mól) 4-nitroacetofenónu v 250 ml etylalkoholu. Reakčná zmes sa mieša po dobu 5 hodín pri teplote 50 °C, potom sa ochladí a vyzrážaný produkt sa odsaje a premyje sa dietyléterom.

Výťažok: 56,2 g

t.t.: 237 až 240 °C.

11b. Metylester kyseliny [(R,S)-4-(4-nitro-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

3,5 g (0,15 mól) sodíka sa pod dusíkovou atmosférou rozpustí v 400 ml metylalkoholu, načo sa pridá 35,3 g (0,15 mól) 4-[(R,S)-4-nitro-fenyl]-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidínu a reakčná zmes sa zahrieva po dobu 2 hodiny k varu pod spätným chladičom. Po prídavku 24,9 g (0,15 mól) jodidu draselného a 16,3 g (0,15 mól) metylesteru kyseliny chlór-octovej sa reakčná zmes zahrieva po dobu ďalších 6 hodín k varu pod spätným chladičom a potom sa ochladí a odsaje. Získaný filtrát sa zahustí a zvyšok sa rozmieša s terc.-butylmetyléterom, odsaje sa a vysuší.

Výťažok: 37,9 g (82 %)

t.t.: 177 až 178 °C.

11c. Metylester kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

K suspenzii 7,4 g chloridu vápenatého, 37 g zinkového prachu, 11 ml vody a 7,4 ml kyseliny octovej sa opatrne pridá 22,2 g (72,2 mmól) metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-nitro-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej v 600 ml etylalkoholu a reakčná zmes sa zahrieva po dobu 4 hodiny k varu pod spätným chladičom. Potom sa za horúca sfiltruje, filtrát sa zahustí a získaný zvyšok sa zmieša s etylesterom kyseliny octovej a hydrogenuhličitanom sodným. Organická fáza sa potom oddelí a zahustí sa.

Výťažok: 12,2 g (61 %)

11d. Metylester kyseliny [(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej

3,0 g (10,8 mmól) metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej a 2,4 g (10,8

mmól) benzyloxykarbonyl-S-metyl-izotiomočoviny sa mieša v 30 ml metylalkoholu a 2,2 ml kyseliny octovej po dobu 24 hodín pri teplote miestnosti. Po zahustení reakčnej zmesi sa získaný zvyšok rozpustí v etylesteri kyseliny octovej, organická fáza sa extrahuje okyslenou vodou, premyje sa do neutrálnej reakcie a zahustí sa. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia zmesi etylesteru kyseliny octovej a metylalkoholu 9 : 1.

Výťažok: 2,85 g.

11e. Kyselina [(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octová

2,81 g (6,2 mmól) metylesteru kyseliny [(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej sa mieša s 23 ml vody, 15 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej a 60 ml kyseliny octovej po dobu 3 hodiny pri teplote 85 °C. Po zahustení reakčnej zmesi sa získaný zvyšok lyofilizuje. Produkt sa kvôli čisteniu chromatografuje na Sephadexe LH20 za použitia homogénnej zmesi butylalkoholu, ľadovej kyseliny octovej a vody.

Výťažok: 850 mg (31 %).

11f. Dimetyľester [(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu

500 mg (1,13 mmól) kyseliny [(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej sa rozpustí v 30 ml dimetylformamidu a po ochladení na teplotu 0 °C sa pridá 153 mg (1,13 mmól) HOBt a 256 mg (1,24 mmól) DCC. Reakčná zmes sa mieša potom po dobu jednu hodinu pri teplote 0 °C, pridá sa 374 mg (1,13 mmól) hydrochloridu H-Asp(OMe)-Phg-OMe a 0,17 ml (1,36 mmól) N-etylmorfolínu a zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Vyzrážaná

dicyklohexylmočovina sa odfiltruje, filtrát sa za vysokého vákua zahustí, získaný zvyšok sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej a organická fáza sa premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a hydrogénsíranu draselného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia zmesi metylénchloridu a metylalkoholu (9 : 1). Frakcie s čistou substanciou sa zahustia a lyofilizujú.

Výťažok: 620 mg (77 %).

Príklad 12

Hydrochlorid metylesteru kyseliny [[(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl]-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-3-fenylpropiónovej

K roztoku 653 mg (2 mmól) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl]-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej, 358 mg (2 mmól) metylesteru kyseliny (R,S)-3-amino-3-fenyl-propiónovej a 270 mg HOBt v 10 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 440 mg (2 mmól) DCC a reakčná zmes sa nechá miešať pri teplote 0 °C po dobu 3 hodiny. Potom sa vsádzka nechá stáť cez noc, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Kvôli čisteniu sa substancia (1,8 g) chromatografuje na Sephadexe LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia a získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa.

Výťažok: 597 mg (61 %).

Príklad 13

Hydrochlorid kyseliny (R,S)-3-[[[(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl]-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-3-fenylpropiónovej

580 mg (1,19 mmól) hydrochloridu metylesteru kyseliny (R,S)-3-[[(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl]-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej sa rozpustí v 55 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a táto zmes sa nechá stáť po dobu 5,5 hodín pri teplote miestnosti. Kvôli čisteniu sa substancia (540 mg) chromatografuje na Sephadex LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia a získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa.

Výťažok: 477 mg (85 %).

$[\alpha]_D = + 2,5^\circ$ (c = 1, voda, 23 °C).

Príklad 14

Hydrochlorid dimetylesteru [(R,S)-4-(4-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu

Príklad 15

Dietyléster [(R,S)-4-(4-metoxycarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylalanínu

Príklad 16

Kyselina N_{alfa}-terc.-butoxykarbonyl-N_{beta}-[[(R,S)-4-(4-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl]-hydrazíno-octová

Príklad 17

Metylester kyseliny N_{alfa}-benzyloxykarbonyl-N_{beta}-[[(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl]-hydrazíno-octovej

Príklad 18

Kyselina N_{beta}-terc.-butoxykarbonyl-N_{alfa}-[[(R,S)-4-(4-benzyloxykarbonyl-guanidíno-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl]-hydrazíno-octová

Príklad 19

Kyselina (S)-2-terc.-butyloxykarbonylamino-6-[(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-hexánová

Príklad 20

Kyselina N_{alfa}-[4-(4-(amino-imino-metyl)-benzylidén)-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl]-N_{beta}-(terc.-butylkarbonyl)-hydrazíno-octová

Zlúčeniny podľa príkladov 21 a 22 sú diastereoméry.

Príklad 21

[(S alebo R)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenyl-glycín

Diastereomér I

Zmes diastereomérov [(R,S)-4-(4-amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenyl-glycínu (príklad 1) sa delí chromatografiou na stĺpci s reverznou fázou LiChroprep-RP-18 (10 µm) za použitia zmesi vody a acetonitrilu (880 ml vody, 120 ml acetonitrilu, 1 ml kyseliny trifluóroctovej) ako pohyblivej fázy. Frakcie, ktoré obsahujú eluovanú substanciu, sa zahustia, získaný zvyšok sa vyberie do malého množstva vody a lyofilizuje sa.

$[\alpha]_D = -14^\circ$ ($c = 1$, voda, 30°C).

FAB-MS: 539 ($M+H$)⁺

Príklad 22

[(S alebo R)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenyl-glycín

Diastereomér II

Analogicky ako je uvedené v príklade 21 sa izoluje diastereomér II zo zmesi diastereomérov [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu (príklad 1) chromatografiou na stĺpci s reverznou fázou LiChroprep-RP-18 (10 μm). K tomu sa frakcie, ktoré obsahujú eluovanú substanciu, zahustia, získaný zvyšok sa vyberie do malého množstva vody a lyofilizuje sa.

$[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 1$, voda, 30°C).

FAB-MS: 539 ($M+H$)⁺

Príklad 23

Metylester [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-glycínu

FAB-MS: 553 ($M+H$)⁺

Príklad 24

[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3-etyl-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

FAB-MS: 466 ($M+H$)⁺

Príklad 25

[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3-benzyl-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

FAB-MS: 629 (M+H)⁺

Príklad 26

[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3-cyklopropyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

26a. 4-kyanofenyl-cyklopropyl-metanón

22,5 g (100 mmól) 4-brómfenyl-cyklopropyl-metanónu a 10,3 g (100 mmól) kyanidu meďného sa rozpustí v 15 ml dimetylformamidu a za miešania sa po dobu 4 hodiny zahrieva k varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa potom schladí na teplotu 70 °C a suspenzia sa vleje do roztoku 40 g chloridu železitého, 10 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 60 ml vody, načo sa táto zmes trikrát extrahuje vždy 90 ml toluénu. Spojené organické fázy sa premyjú 250 ml 2 N kyseliny chlorovodíkovej a 250 ml 2 N hydroxidu sodného a zahustia sa. Pevný zvyšok sa rozotrie s petroléterom a odsaje sa.

Výťažok: 14,57 g (85 %)

FAB-MS: 172 (M+H)⁺.

26b. [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-cyklopropyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

Syntéza sa vykonáva analogicky ako je popísané v príklade 1, pričom sa vychádza zo 4-kyánfenyl-cyklopropyl-metanónu.

FAB-MS: 565 (M+H)⁺.

Príklad 27

[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-etyl-
-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-
L-fenylglycín

Syntéza sa vykonáva analogicky ako je popísané v príklade 26, pričom sa vychádza z 1-(4-brómfenyl)-1-propánu.

FAB-MS: 535 (M+H)⁺.

Príklad 28

[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-benzyl-
-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-
L-fenylglycín

Syntéza sa vykonáva analogicky ako je popísané v príklade 26, pričom sa vychádza z 2-fenyl-1-(4-brómfenyl)-1-etanónu.

FAB-MS: 615 (M+H)⁺.

Príklad 29

[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-terc.-butyl-
-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-
L-fenylglycín

29a. 4-brómfenyl-terc.-butyl-metanón

21 g (375 mmól) čerstvo rozomletého bezvodého hydroxidu draselného sa prevrství 50 ml bezvodého toluénu, načo sa pridá 20 mg (0,75 mmól) 18-krone-6 a 9,95 g (50 mmól) 4-brómacetofenónu. Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 70 °C a zmieša sa pomaly so 24,95 ml (395 mmól) jódmetánu a mieša sa po

dobu 3,5 hodiny pri teplote 70 °C. Organická fáza sa potom extrahuje vodou a vodná fáza sa extrahuje dvakrát dietyléterom. Organické fázy sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustia sa. Surový produkt (11,46 g) sa ešte raz alkyluje vyššie popísaným spôsobom, lebo reakcia ešte úplne neprebehla. Získaný produkt (10,86 g) sa čistí destiláciou za vysokého vákua za použitia kolóny so strieborným plášťom.

Výťažok: 3,9 g (32 %)

FAB-MS: 242 (M+H)⁺.

29b. [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-terc.-butyl-
-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-acetyl-L-aspartyl-
L-fenylglycín

Syntéza sa vykonáva analogicky ako je popísané v príklade 26, pričom sa vychádza zo 4-brómfenyl-terc.-butyl-metanónu.

FAB-MS: 581 (M+H)⁺.

Príklad 30

Kyselina (R,S)-3-[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-
4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-
2-pentylkarbonylamino-propiónová

FAB-MS: 475 (M+H)⁺.

Príklad 31

Kyselina (R,S)-[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-
3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-
2-pentylkarbonylamino-propiónová

FAB-MS: 489 (M+H)⁺.

Príklad 32

Kyselina (R,S)-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-2-butylsulfonylamino-propiónová

FAB-MS: 497 (M+H)⁺.

Príklad 33

Kyselina (R,S)-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-2-butylsulfonylamino-propiónová

FAB-MS: 511 (M+H)⁺.

Príklad 34

2-[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-N-[(R,S)-1-benzyloxykarbonyl 2-(3-fenylureidosulfonyl)-etyl]-acetamid

FAB-MS: 650 (M+H)⁺.

Príklad 35

Kyselina (R,S)-3-[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(3-hydroxy-4-metoxi-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 484 (M+H)⁺.

Príklad 36

Kyselina (R,S)-3-[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(4-

hydroxy-3-metoxy-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 484 (M+H)⁺.

Príklad 37

Kyselina (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(4-etoxy-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 482 (M+H)⁺.

Príklad 38

Kyselina (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(1-naftyl)-propiónová

FAB-MS: 488 (M+H)⁺.

Príklad 39

Kyselina (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(3-nitrofenyl)-propiónová

FAB-MS: 483 (M+H)⁺.

Príklad 40

Kyselina (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(4-hydroxykarbonyl-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 482 (M+H)⁺.

Príklad 41

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(3-benzyloxy-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 544 (M+H)⁺.

Príklad 42

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(3-hydroxykarbonyl-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 482 (M+H)⁺.

Príklad 43

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(3-fenoxy-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 530 (M+H)⁺.

Príklad 44

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(3,4,5-trimetoxy-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 528 (M+H)⁺.

Príklad 45

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(4-

hydroxy-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 454 (M+H)⁺.

Príklad 46

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(4-fenyl-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 514 (M+H)⁺.

Príklad 47

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-(3-pyridyl)-propiónová

FAB-MS: 439 (M+H)⁺.

Príklad 48

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-maslová

FAB-MS: 376 (M+H)⁺.

Príklad 49

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-cyklohexyl-propiónová

FAB-MS: 444 (M+H)⁺.

Príklad 50

Kyselina (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónová

FAB-MS: 452 (M+H)⁺.

Príklad 51

Hydrochlorid etylesteru kyseliny (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3,4-dimetyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej

FAB-MS: 480 (M+H)⁺.

Príklad 52

Kyselina (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3-etyl-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónová

FAB-MS: 466 (M+H)⁺.

Príklad 53

Hydrochlorid etylesteru kyseliny (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-3-etyl-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej

FAB-MS: 494 (M+H)⁺.

Príklad 54

Hydrochlorid etylesteru kyseliny (R,S)-3-[((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxo-

imidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej

FAB-MS: 466 (M+H)⁺.

Príklad 55

Hydrochlorid etylesteru kyseliny (S)-3-(((R alebo S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej

Zlúčenina je odvodená od diastereoméru II z príkladu 58.

340 mg (0,78 mmól) kyseliny (S)-3-(((R alebo S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej (príklad 58) sa rozpustí v 60 ml 2 N etanolickej kyseliny chlorovodíkovej a nechá sa stáť pri teplote miestnosti po dobu 2 hodiny. Potom sa zahustí a získaný zvyšok sa rozpustí vo vode. Tento roztok sa prefiltruje a lyofilizuje.

Výťažok: 375 mg bielej pevnej látky (96 %)

$[\alpha]_D = -55,5^\circ$ (c = 1, voda, 21 °C).

FAB-MS: 466 (M+H)⁺.

Príklad 56

Hydrochlorid kyseliny (S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej

12,37 g (26,6 mmól) hydrochloridu etylesteru kyseliny (S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej (príklad 71) sa rozpustí v 200 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a nechá sa stáť po dobu 7,5 hodiny pri teplote miestnosti. Roztok sa potom zahustí, získaný zvyšok sa zmieša s 200 ml koncentrovanej

kyseliny chlorovodíkovej, nechá sa stáť po dobu 7,5 hodiny pri teplote miestnosti a roztok sa zahustí. Získa sa takto 11,6 surového produktu.

Kvôli čisteniu sa časť substancie (255 mg) chromatografuje na Sephadexe LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia, získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa.

Výťažok: 232 mg

FAB-MS: 438 (M+H)⁺.

Príklad 57

Diastereomér I

Kyselina (S)-3-(((R alebo S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónová

Zmes diastereomérov hydrochloridu kyseliny (S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej (príklad 56) sa delí pomocou chromatografie na stĺpci LiCroprep-RP-18-reverzná fáza (10 µm) za použitia zmesi vody a acetonitrilu (920 ml vody, 80 ml acetonitrilu, 1 g octanu amónneho) ako pohyblivej fázy. K tomu sa na stĺpec s objemom náplne 450 ml nanesie 500 mg zmesi diastereomérov. Frakcie, ktoré obsahujú zo stĺpca eluované substanciu, sa zahustia a trojnásobnou lyofilizáciou sa odstráni octan amónny.

Výťažok: 245 mg (49 %)

$[\alpha]_D = -110,4^\circ$ (c = 1, voda, 30 °C).

FAB-MS: 438 (M+H)⁺.

Príklad 58

Diastereomér II

Kyselina (S)-3-(((R alebo S)-4-(4-(amino-imino-

metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-
acetylamino]-3-fenyl-propiónová

Analogicky ako je popísané v príklade 57 sa izoluje diastereomér II zo zmesi diastereomérov hydrochloridu kyseliny (S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej (príklad 56) pomocou chromatografie na stĺpci LiCROPREP-RP-18-reverzná fáza (10 μ m). Na to sa frakcie, ktoré obsahujú zo stĺpca eluovanú substanciu, zahustia a trojnásobnou lyofilizáciou sa odstráni octan amónny.

Výťažok: 200 mg (40 %)

$[\alpha]_D = -62,8^\circ$ (c = 1, voda, 30 $^\circ$ C).

FAB-MS: 438 (M+H)⁺.

Príklad 59

Diastereomér III

Kyselina (R)-3-(((R alebo S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónová

145 mg zmesi diastereomérov hydrochloridu kyseliny (S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej (príklad 61) sa delí pomocou chromatografie na stĺpci LiCROPREP-RP-18-reverzná fáza (10 μ m) analogicky ako je uvedené v príklade 57. Frakcie, ktoré obsahujú zo stĺpca eluovanú substanciu, sa zahustia a trojnásobnou lyofilizáciou sa odstráni octan amónny.

Výťažok: 60 mg (41 %)

$[\alpha]_D = +92,7^\circ$ (c = 1, voda, 30 $^\circ$ C).

FAB-MS: 438 (M+H)⁺.

Príklad 60

Diastereomér IV

Kyselina (R)-3-[[[(R alebo S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónová

Analogicky ako je popísané v príklade 59, sa izoluje diastereomér IV zo zmesi diastereomérov hydrochloridu kyseliny (S)-3-[[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej (príklad 61) pomocou chromatografie na stĺpci LiCROPREP-RP-18-reverzná fáza (10 μ m). K tomu sa frakcie, ktoré obsahujú zo stĺpca eluovanú substanciu, zahustia a trojnásobnou lyofilizáciou sa odstráni octan amónny.

Výťažok: 63 mg (43 %)

$[\alpha]_D = + 51,4^\circ$ (c = 1, voda, 30 $^\circ$ C).

FAB-MS: 438 (M+H)⁺.

Príklad 61

Hydrochlorid kyseliny (R)-3-[[[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej

Substancia sa získa analogicky ako je popísané v príkladoch 71 a 56. Pritom sa pri syntéze vychádza zo (S)-fenylglycínu.

FAB-MS: 438 (M+H)⁺.

Príklad 62

Substancia je odvodená od diastereoméru I z príkladu 57.

Hydrochlorid etylesteru kyseliny (S)-3-[[[(R alebo S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-3-fenyl-propiónovej

FAB-MS: 466 (M+H)⁺.

Príklad 63

Substancia je odvodená od diastereoméru II z príkladu 58.

Hydrochlorid metylesteru kyseliny (S)-3-(((R alebo S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl-amino]-3-fenyl-propiónovej

FAB-MS: 452 (M+H)⁺.

Príklad 64

Substancia je odvodená od diastereoméru II z príkladu 58.

Hydrochlorid izopropylesteru kyseliny (S)-3-(((R alebo S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl-amino]-3-fenyl-propiónovej

FAB-MS: 480 (M+H)⁺.

Príklad 65

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl-(N-metyl-amino)-3-(3-pyridyl)-propiónová

FAB-MS: 453 (M+H)⁺.

Príklad 66

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl-(N-metyl-amino)-3-fenyl-propiónová

FAB-MS: 452 (M+H)⁺.

Príklad 67

Kyselina (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino)-3-(3,4-metyléndioxy-fenyl)-propiónová

FAB-MS: 482 (M+H)⁺.

Príklad 68

[2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-1-adamantylamid

68a. C_{beta}-terc.-butylester-1-adamantyl-amid kyseliny
(N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej

K suspenzii 4,2 g (13 mmól) Z-L-Asp(OBu^t)-OH, 1,97 g (13 mmól) 1-aminoadamantánu a 1,76 g (13 mmól) HOBT v 140 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 1,69 ml (13 mmól) N-etylmorfolínu a 2,86 g (13 mmól) DCC a reakčná zmes sa nechá miešať po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa nechá vsádzka stáť cez noc, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodná fáza sa vytrepe etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa vytrepe roztokom hydrogénsíranu draselného (100 g síranu draselného a 50 g hydrogénsíranu draselného v 1 000 ml vody), roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí.

Výťažok: 6,21 g (surový produkt).

68b. Hydrochlorid C_{beta}-terc.-butylester-1-adamantylamidu
kyseliny L-asparágovej

6,21 g C_{beta}-terc.-butylester-1-adamantyl-amidu kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej (surový produkt) sa rozpustí v 50 ml metylalkoholu a na autobyrete sa hydrogenuje za prídavku 2 N metanolickej kyseliny chlorovodíkovej pri pH 4,6 na Pd/aktívnom uhlí. Katalyzátor sa potom odfiltruje cez kremelinu a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší.

Výťažok: 4 g (85 %, vzťahujúc na použitý Z-Asp(OBu^t-OH)
FAB-MS: 323 (M+H)⁺

68c. [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-
2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-
C_{beta}-terc.-butylester-1-adamantyl-amid-hydrochlorid

K suspenzii 654 mg (2 mmól, pozri príklad 1) hydrochloridu kyseliny [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-octovej, 718 mg (2 mmól) hydrochloridu C_{beta}-terc.-butylester-1-adamantyl-amidu kyseliny -L-asparágovej a 270 mg (2 mmól) HOBt v 20 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C, 0,26 ml (2 mmól) N-etylmorfolínu a 440 mg (2 mmól) DCC, načo sa reakčná zmes mieša po dobu jednu hodinu pri teplote 0 °C a po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa vsádzka nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodná fáza sa vytrepe pentylalkoholom. Organická fáza sa vytrepe roztokom hydrogénsíranu draselného a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší.

Výťažok: 1,35 g (surový produkt).

68d. [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-1-adamantyl-amid

1,35 g [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-C_{beta}-terc.-butyl-ester-1-adamantyl-amid hydrochloridu sa rozpustí v zmesi 12,15 ml kyseliny trifluóroctovej, 1,35 ml vody a 1,35 ml dimerkaptoetánu a po jednej hodine pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí za vákua vodnej vývevy. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje na Sephadex LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia, získaný zvyšok sa rozpustí vo vode s malým množstvom kyseliny octovej a lyofilizujú sa.

Výťažok: 1,02 g

FAB-MS (M+H)⁺: 539

Príklad 69

[2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-2-adamantylamid

69a. C_{beta}-terc.-butylester-2-adamantyl-amid kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej

K suspenzii 4,2 g (13 mmól) Z-L-Asp(OBu^t)-OH, 2,44 g (13 mmól) hydrochloridu 2-aminoadamantánu a 1,76 g (13 mmól) HOBt v 40 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 1,69 ml (13 mmól) N-etylmorfolínu a 2,86 g (13 mmól) DCC a reakčná zmes sa nechá miešať po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa nechá vsádzka stáť cez noc, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodná fáza sa vytrepe etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa

vytrepe roztokom hydrogénsíranu draselného (100 g síranu draselného a 50 g hydrogénsíranu draselného v 1 000 ml vody), roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí.

Výťažok: 6,32 g (surový produkt).

69b. Hydrochlorid C_{beta}-terc.-butylester-2-adamantylamidu
kyseliny L-asparágovej

6,32 g C_{beta}-terc.-butylester-2-adamantyl-amidu kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej (surový produkt) sa rozpustí v 50 ml metylalkoholu a na autobyrete sa hydrogenuje za prídavku 2 N metanolickej kyseliny chlorovodíkovej pri pH 4,6 na Pd/aktívnom uhlí. Katalyzátor sa potom odfiltruje cez kremelinu a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší. Získa sa amorfná pevná látka.

Výťažok: 4 g (85 %, vzťahujúc na použitý Z-Asp(OBu^t-OH)

FAB-MS: 323 (M+H)⁺

69c. [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-
2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-
C_{beta}-terc.-butylester-2-adamantyl-amid-hydrochlorid

K suspenzii 654 mg (2 mmól, pozri príklad 1) hydrochloridu kyseliny [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-octovej, 718 mg (2 mmól) hydrochloridu C_{beta}-terc.-butylester-2-adamantyl-amidu kyseliny L-asparágovej a 270 mg (2 mmól) HOBt v 20 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C, 0,26 ml (2 mmól) N-etylmorfolínu a 440 mg (2 mmól) DCC, načo sa reakčná zmes mieša po dobu jednu hodinu pri teplote 0 °C a po dobu 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa vsádzka nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodná fáza sa vytrepe pentylalkoholom. Organická fáza sa vytrepe roztokom

hydrogénsíranu draselného a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší.

Výťažok: 1,27 g (surový produkt).

69d. [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-2-adamantyl-amid

1,27 g [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-C_{beta}-terc.-butyl-ester-2-adamantyl-amid hydrochloridu sa rozpustí v zmesi 11,43 ml kyseliny trifluóroctovej, 1,27 ml vody a 1,27 ml dimerkaptoetánu a po jednej hodine pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí za vákua vodnej vývevy. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje na Sephadex LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia, získaný zvyšok sa rozpustí vo vode s malým množstvom kyseliny octovej a lyofilizujú sa.

Výťažok: 615,8 mg

FAB-MS (M+H)⁺: 539

Príklad 70

[2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-(1-adamantylmetyl)-amid

70a. C_{beta}-terc.-butylester-(1-adamantylmetyl)-amid kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej

K suspenzii 3,91 g (12,1 mmól) Z-L-Asp(OBu^t)-OH, 2 g (12,1 mmól) 1-aminometyl-adamantánu a 1,63 g (12,1 mmól) HOBt v 60 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 2,66 ml (12,1 mmól)

DCC a reakčná zmes sa nechá miešať po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a po dobu 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa nechá vsádzka stáť cez noc, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodná fáza sa vytrepe etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa vytrepe roztokom hydrogénsíranu draselného (100 g síranu draselného a 50 g hydrogénsíranu draselného v 1 000 ml vody), roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí.

Výťažok: 6 g (surový produkt).

70b. Hydrochlorid C_{beta}-terc.-butylester-(1-adamantylmetyl)-
-amidu kyseliny L-asparágovej

6 g C_{beta}-terc.-butylester-(1-adamantylmetyl)-amidu kyseliny (N-benzyloxykarbonyl)-L-asparágovej (surový produkt) sa rozpustí v 50 ml metylalkoholu a na autobyrete sa hydrogenuje za prídavku 2 N metanolickej kyseliny chlorovodíkovej pri pH 4,6 na Pd/aktívnom uhlí. Katalyzátor sa potom odfiltruje cez kremelinu a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší.

Výťažok: 3,85 g (85 %, vzťahujúc na použitý Z-Asp(OBu^t-OH)
FAB-MS: 337 (M+H)⁺

70c. [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-
2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-
C_{beta}-terc.-butylester-(1-adamantyl-metyl)-
amid-hydrochlorid

K suspenzii 654 mg (2 mmól, pozri príklad 1) hydrochloridu kyseliny [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-octovej, 746 mg (2 mmól) hydrochloridu C_{beta}-terc.-butylester-(1-adamantyl-metyl)-amidu kyseliny L-asparágovej a 270 mg (2 mmól) HOBt v 20 ml dimetylformamidu sa

pridá pri teplote 0 °C, 0,26 ml (2 mmól) N-etylmorfolínu a 440 mg (2 mmól) DCC, načo sa reakčná zmes mieša po dobu jednu hodinu pri teplote 0 °C a po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa vsádzka nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodná fáza sa vytrepe pentylalkoholom. Organická fáza sa vytrepe roztokom hydrogénsíranu draselného a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší.

Výťažok: 1,28 g (surový produkt).

70d. [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl]-L-aspartyl-(1-adamantylmetyl)-amid

1,28 g [2-((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-C_{beta}-terc.-butyl-ester-(1-adamantylmetyl)-amid hydrochloridu sa rozpustí v zmesi 11,52 ml kyseliny trifluóroctovej, 1,28 ml vody a 1,28 ml dimerkaptoetánu a po jednej hodine pri teplote miestnosti sa reakčná zmes odparí za vákua vodnej vývevy. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa a usuší. Kvôli čisteniu sa substancia chromatografuje na Sephadex LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia, získaný zvyšok sa rozpustí vo vode s malým množstvom kyseliny octovej a lyofilizujú sa.

Výťažok: 841,1 mg

FAB-MS (M+H)⁺: 553

Príklad 71

Hydrochlorid etylesteru kyseliny (S)-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetyl-amino]-3-fenyl-propiónovej

71a. (R)-2-amino-2-fenyletanol

20 g (920 mmól) lítiumbórhydridu sa rozpustí v 420 ml absolútneho tetrahydrofuránu, za miešania sa prikvapká 233,5 ml (1,84 mól) trimetylchlórsilánu a potom sa po častiach pridá v priebehu 4 hodín 69,5 g (0,46 mól) (R)-fenylglycínu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa pridá 690 ml metylalkoholu, mieša sa ďalšie 2 hodiny pri teplote miestnosti a vo vákuu sa zahustí. Získaný zvyšok sa za miešania rozpustí v 690 ml 20 % vodného roztoku hydroxidu draselného a vodná fáza sa trikrát extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa zahustia.

Výťažok: 41,2 g (65,3 %)

FAB-MS (M+H)⁺: 138.

71b. (R)-2-benzyloxykarbonylamino-2-fenyletanol

40,5 g (295 mmól) (R)-2-amino-2-fenyletanolu sa rozpustí v 385 ml absolútneho dimetylformamidu, za miešania sa zmieša pri teplote 0 °C so 73,5 g N-(benzyloxykarbonyl-oxy)-sukcinimidu (295 mmól) a reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C. Ľadový kúpeľ sa potom odstráni a vsádzka sa nechá stáť po dobu 48 hodín pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa potom vo vákuu odstráni a získaný zvyšok sa vyberie do 500 ml etylesteru kyseliny octovej. Organická fáza sa premyje dvakrát 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej a raz vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný kryštalický surový produkt (82,3 g) sa znova rozpustí v etylesteri kyseliny octovej, organická fáza sa dvakrát premyje 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej a raz vodou a kryštalizuje sa zo zmesi etylesteru kyseliny octovej a vody.

Výťažok: 74,6 g (93,3 %)

FAB-MS (M+H)⁺: 272.

71c. [(R)-2-benzyloxykarbonylamino-2-fenyl-etyl]-4-metyl-fenylsulfonát

53,9 g (198,7 mmól) (R)-2-benzyloxykarbonylamino-2-fenyl-etanolu sa rozpustí v zmesi 500 ml metylénchloridu a 80,3 ml (993,5 mmól) pyridínu, za miešania pri teplote 0 °C sa pridá 45,5 g (238,4 mmól) tozylchloridu v 240 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa nechá miešať po dobu 7 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridá ďalších 11,36 g (59,61 mmól) tozylchloridu a nechá sa miešať po dobu 5 hodín pri teplote 0 °C. Vsádzka sa potom nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti, načo sa vo vákuu zahustí. Získaný zvyšok sa vyberie do etylesteru kyseliny octovej, organická fáza sa premyje trikrát 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej a dvakrát vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa, premyje sa dietyléterom a vysuší sa nad oxidom fosforečným.

Výťažok: 60,9 g (72 %).

Matečný lúh sa zahustí, vyberie sa do zmesi n-heptánu a etylesteru kyseliny octovej (6 : 4) a chromatografuje sa na silikagéli.

Výťažok: 3,5 g (4,2 %).

Celkový výťažok: 64,4 g (76,2 %)

FAB-MS (M+H)⁺: 426.

71d. (S)-3-benzyloxykarbonylamino-3-fenyl-propionitril

60,5 g [(R)-2-benzyloxykarbonylamino-2-fenyl-etyl]-4-metyl-fenylsulfonátu (142,2 mmól) sa rozpustí v 675 ml dimetylformamidu, zmieša sa s 13,9 g (213,3 mmól) kyanidu draselného, 5,64 g (21,33 mmól) 18-krone-6 a 520 mg (3,13 mmól) jodidu draselného a reakčná zmes sa mieša po dobu 20 hodín pri teplote 50 °C. Reakčný roztok sa vleje do 500 ml ľadovej vody

a potom sa mieša po dobu 5 hodín pri teplote 0 °C, načo sa odsaje. Vytvorená zrazenina sa rozpustí v etylesteri kyseliny octovej, organická fáza sa trikrát premyje vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa vysuší. Získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa, premyje sa dietyléterom a usuší sa nad oxidom fosforečným.

Výťažok: 25,3 g (63,5 %).

FAB-MS (M+H)⁺: 281.

71e. Etylester kyseliny (S)-3-benzyloxykarbonylamino-3-fenyl-propiónovej

15 g (53,51 mmól) (S)-3-benzyloxykarbonylamino-3-fenyl-propionitrilu sa suspenduje v zmesi 110 ml absolútneho etylalkoholu a 30 ml dioxanu. Za miešania a chladenia sa potom pri teplote 10 až 15 °C zavádza plynňý chlorovodík. Po krátkom čase sa vytvorí číry roztok. Plynňý chlorovodík sa za chladenia zavádza ďalej, kým už nie je podľa chromatografie na tenkej vrstve prítomný žiaden východiskový materiál. Potom sa do reakčnej zmesi zavádza po dobu 15 minút dusík, načo sa táto vo vákuu zahustí. Získaný zvyšok sa zmieša s vodou až do trvalého zákalu, načo sa mieša po dobu 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa vodná fáza trikrát extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa zahustia. Získaný zvyšok sa vyberie do zmesi etylesteru kyseliny octovej a petroléteru (1 : 1) a chromatografuje sa na silikagéli.

Výťažok: 10,55 g (60 %).

FAB-MS (M+H)⁺: 328.

71f. Hydrochlorid etylesteru kyseliny (S)-3-amino-3-fenyl-propiónovej

10,29 g (31,44 mmól) etylesteru kyseliny (S)-3-benzyloxykarbonylamino-3-fenyl-propiónovej sa rozpustí v 125 ml

etylalkoholu a na autobyrete sa za prídavku 2 N etanolickej kyseliny chlorovodíkovej pri pH 4 katalyticky hydrogenuje na Pd/aktívnom uhlí. Katalyzátor sa potom odsaje cez kremelinu, filtrát sa zahustí, získaný zvyšok sa rozotrie s dietyléterom, odsaje sa, premyje sa dietyléterom a usuší sa nad oxidom fosforečným.

Výťažok: 5,05 g (70 %).

FAB-MS (M+H)⁺: 194.

71g. Hydrochlorid etylesteru kyseliny (S)-3-[(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl)-acetylamino]-fenyl-propiónovej

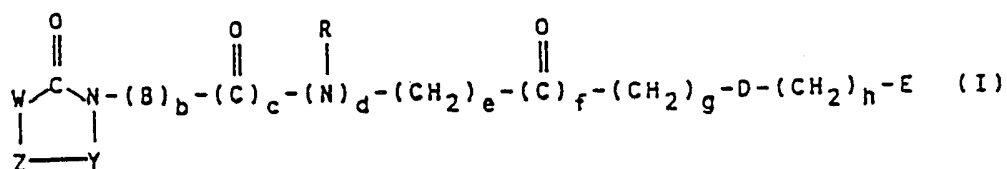
K roztoku 26,14 g (80 mmól) hydrochloridu kyseliny [(R,S)-4-(4-(amino-imino-metyl)-fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidín-1-yl]-octovej (príklad 1), 18,37 g (80 mmól) hydrochloridu etylesteru kyseliny (S)-3-amino-3-fenyl-propiónovej a 10,8 g HOBt v 400 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 10,4 ml (80 mmól) N-etylmorfolínu a 17,6 g (80 mmól) DCC a reakčná zmes sa nechá miešať po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa nechá vsádzka stáť cez noc, vytvorená zrazenina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Kvôli čisteniu sa olejovitý zvyšok (89 g) chromatografuje na Sephadex LH20 za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butylalkoholu a vody. Frakcie s čistou substanciou sa zahustia a získaný zvyšok sa rozpustí vo vode a lyofilizuje sa.

Výťažok: 35 g (94 %).

FAB-MS (M+H)⁺: 466.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Päťčlenné heterocykly všeobecného vzorca I



v ktorom

- W znamená skupinu $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$ alebo $\text{R}^1\text{-A-CH-C}$,
- Y znamená karbonylovú skupinu, tiokarbonylovú skupinu alebo metylénovú skupinu,
- Z znamená skupinu $\text{N(R}^0)$, kyslíkový atóm, atóm síry alebo metylénovú skupinu,
- A znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylénovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, fenylénovú skupinu, fenylénalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylénfenylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyléne, fenylénalkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami v alkenyle alebo dvojmocný zvyšok päťčlenného alebo šesťčlenného, nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý obsahuje jeden alebo dva dusíkové atómy a môže byť substituovaný raz alebo dvakrát alkylovou

skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo dvojito viazaným kyslíkovým atómom alebo atómom síry,

B znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkenylénovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, fenylénovú skupinu, fenylénalkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle alebo alkylénfenylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyléne,

D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$, $n(R^3)$ alebo $CH=C(R^3)$,

E znamená tetrazolylovú skupinu alebo skupinu $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo prípadne v arylovom zvyšku substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle,

R^1 znamená skupinu $X-NH-C(=NH)-(CH_2)_p$ alebo $X^1-NH-(CH_2)_p$, pričom

p môže znamenať celé číslo 0 až 3,

X znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonyloxy-alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, prípadne substituovanú arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly, prípadne substituovanú aryloxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly,

arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxy, ktorá môže byť tiež v arylovom kruhu substituovaná, skupinu $(R^8O)_2P(O)_m$, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxy, ktorá môže byť tiež v arylovom zvyšku substituovaná, alebo aminoskupinu,

X^1 znamená niektorý z významov substituentu X alebo skupinu $R'-NH-C(=N-R'')$, pričom

R' a R'' majú nezávisle od seba významy substituentu X,

R^2 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, v arylovom zvyšku prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v arylovom zvyšku, prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkenyle, alkynylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkynyle, pyridylovú skupinu alebo skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^{14}$, $CONHR^{14}$, $CSNHR^{14}$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ alebo $CONHR^{15}$,

R^4 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, ktorá môže byť prípadne substituovaná

raz alebo niekoľkokrát rovnakými alebo rôznymi zvyškami R^4 , pričom

R^4 znamená hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v každom alkyle, aminoalkylaminokarbonylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, aminoalkyl-fenylalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v každom alkyle, alkylkarbonylamino-alkylfenyl-alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 1 až 3 uhlíkovými atómami v druhom a treťom alkyle, alkylkarbonylamino-alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom i druhom alkyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxy, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxy, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo zvyšok R^5 ,

R^5 znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, v arylovom zvyšku prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, monocyklický alebo bicyklický päťčlenný až dvanásťčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo úplne hydrogenovaný a ktorý môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusíkový atóm, kyslíkový atóm a atóm síry, zvyšok R^6 alebo zvyšok R^6CO- , pričom zvyšok arylu a nezávisle na ňom zvyšok heterocyklu môže byť raz alebo niekoľkokrát substituovaný jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo

skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkokyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, aminoskupinu alebo trifluórmetylovú skupinu,

R⁶ znamená skupinu R⁷R⁸N, R⁷O alebo R⁷S alebo bočný reťazec aminokyseliny, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny alebo azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo N-arylalkylovaná arylalkylom so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, ktorý môže byť v arylovom zvyšku substituovaný a/alebo u ktorého môže byť peptidová väzba redukovaná na -NH-CH₂, ako i ich estery a amidy, pričom namiesto voľných funkčných skupín môže byť prípadne vodíkový atóm alebo hydroxymetylová skupina a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené ochrannými skupinami, bežnými v chémii peptidov,

R⁷ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonylovú skupinu s až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, pričom alkylové skupiny sú prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť raz alebo niekoľkokrát, výhodne raz, substituované rovnakým alebo rôznym zvyškom zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkokyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny alebo

azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo N-arylkylovaná arylalkylom so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, ktorý môže byť v arylovom zvyšku substituovaný a/alebo u ktorého môže byť peptidová väzba redukovaná na $-NH-CH_2-$,

R⁸ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná,

R⁹ znamená vodíkový atóm, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami v cykloalkyle, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami,

R¹⁰ znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 12 až 18 uhlíkovými atómami, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v každom alkyle,

R¹¹ znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, skupinu $R^{12}CO$, prípadne substituovanú skupinu $aryl-S(O)_2$ so 6 až 14 uhlíkovými atómami, skupinu $alkyl-S(O)_2$ s 1 až 18 uhlíkovými atómami, v arylovom zvyšku

prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo skupinu $R^9NHS(O)_2$,

- R^{12} znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, arylalkoxy skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxy, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxy skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v každom alkyle,
- R^{13} znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, v arylovom zvyšku prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami,
- R^{14} znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, ktorá môže byť raz alebo niekoľkokrát substituovaná rovnakým alebo rôznym zvyškom zo skupiny zahrňujúcej hydroxy skupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v každom alkyle, aminoalkylaminokarbonylovú skupinu s 2 až 18 uhlíkovými atómami, aminoalkylfenylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v oboch alkyloch, alkylkarbonylaminoalkylfenylalkyl- aminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 1 až 3 uhlíkovými atómami v druhom a treťom alkyle, alkylkarbonylaminoalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 2 až 8 uhlíkovými

atómami v druhom alkyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxye, ktorá môže byť v arylovom zvyšku tiež substituovaná, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, HOS(O)_2 -alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2$ -alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P(O)}$ -alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, tetrazolylalkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a skupinu R^5 ,

R^{15} znamená R^{16} -alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu R^{16} ,

R^{16} znamená šesťčlenný až dvadsaťštyričlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a ktorý môže tiež obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy zo skupiny zahrňujúcej dusíkový atóm, kyslíkový atóm a atóm síry a ktorý môže byť tiež substituovaný jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a oxoskupinu,

b, c, d a f môžu nezávisle od seba znamenať číslo 0 alebo 1, ale nie všetky súčasne nulu a

e, g a h môžu znamenať nezávisle od seba celé čísla 0 až 6,

pričom ale keď znamená súčasne W skupinu $\text{R}^1\text{-A-CH}$ alebo skupinu $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$, D znamená skupinu $\text{N(R}^3\text{)}$ a c, d a f znamená nulu, potom nemôže R^3 znamenať skupinu COOR^a alebo CONHR^b , pričom R^a znamená metylovú skupinu, ktorá je substituovaná 9-fluórenylovým zvyškom a R^b znamená metylovú skupinu, ktorá je substituovaná fenylovým zvyškom a metoxykarbonylovou skupinou,

a pričom, keď súčasne W znamená skupinu R^1-A-CH alebo skupinu $R^1-A-CH=C$, D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$, R^2 znamená vodíkový atóm a e, f a g znamená nulu, potom nemôže R^3 znamenať vodíkový atóm, skupinu $COOR^4$, skupinu $CONHR^4$ alebo skupinu $CON(CH_3)R^4$, alebo keď tiež súčasne Z znamená metylénovú skupinu, skupinu $CONHR^C$, pričom R^4 znamená vodíkový atóm, nesubstituovanú alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, ktorá je výhradne raz alebo niekoľkokrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami $R^{4'}$, a R^C znamená metylovú skupinu, ktorá je substituovaná fenylovým zvyškom a aminokarbonylaminosulfonylovou skupinou,

ako i ich fyziologicky prijateľné soli.

2. Päťčlenné heterocykly podľa nároku 1, všeobecného vzorca I, v ktorom

W znamená skupinu $R^1-A-CH=C$ a v nej A fenylénový zvyšok, alebo skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ a v nej A dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, cyklohexylénovú skupinu, fenylénovú skupinu alebo fenylénmetylovú skupinu,

B znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, vinylénovú skupinu alebo fenylénovú skupinu,

E znamená skupinu $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

R^1 znamená skupinu $X-NH-C(=NH)$, $X-NH-C(=NX)-NH$ alebo $X-NH-CH_2$,

X znamená vodíkový atóm, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6

uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonyl-oxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle,

R^2 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, pyridylovú skupinu alebo skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CONHR^{14}$, $CSNHR^{14}$, $COOR^{15}$ a $CONHR^{15}$ a

e, g a h znamenajú nezávisle od seba celé číslo 0 až 3.

3. Päťčlenné heterocykly podľa nároku 1 a/alebo 2, všeobecného vzorca I, v ktorom

W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, pričom

R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, v alkylovom zvyšku prípadne substituovanú arylalkylovú skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami.

4. Päťčlenné heterocykly podľa niektorého z nárokov 1 až 3, všeobecného vzorca I, v ktorom

R^3 znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami alebo skupinu $COOR^4$, $R^{11}NH$ alebo $CONHR^{14}$, pričom skupina $-NHR^{14}$ znamená zvyšok α -aminokyseliny, jej omega-aminoalkylamidu s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo jej alkylesteru s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo jej arylalkylesteru so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo výhodne

R^3 znamená skupinu $CONHR^{14}$, v ktorom zvyšok $-NHR^{14}$ znamená zvyšok α -aminokyseliny valínu, lyzínu, fenylglicínu fenylalanínu alebo tryptofánu, alebo ich alkylester s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo arylalkylester so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle.

5. Päťčlenné heterocykly podľa niektorého z nárokov 1 až 4, všeobecného vzorca I, v ktorom súčasne

W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z znamená skupinu $N(R^0)$,

A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,

B znamená metylénovú skupinu

D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

- R^1 znamená skupinu $H_2N-C(=NH)$, $H_2N-C(=NH)-NH$ alebo H_2N-CH_2 ,
- R^2 znamená vodíkový atóm,
- R^3 znamená zvyšok $CONHR^{14}$,
- R^{10} znamená hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,
- R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu, obzvlášť metylovú skupinu,
- R^{14} znamená metylovú skupinu, ktorá je substituovaná hydroxykarbonylovou skupinou, alebo metylovú skupinu, ktorá je substituovaná fenylovou skupinou a alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami v aloxyle,
- b, c a d znamená číslo 1,
- e, f a g znamená číslo 0 a
- h znamená číslo 1 alebo 2, výhodne 1.

6. Päťčlenné heterocykly podľa nárokov 1 a/alebo 2, všeobecného vzorca I, v ktorom

- W znamená skupinu $R^1-A-CH=C$ a v nej A znamená fenylénový zvyšok, alebo
- W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ a v nej A znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, cyklohexylénovú skupinu, fenylénovú skupinu

a fenylénmetylovú skupinu

B znamená dvojmocný zvyšok zo skupiny zahrňujúcej metylénovú skupinu, etylénovú skupinu, trimetylénovú skupinu, tetrametylénovú skupinu, vinylénovú skupinu a fenylénovú skupinu,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

R^1 znamená skupinu $X-NH-C(=NH)$, $X-NH-C(=NX)-NH$ alebo $X-NH-CH_2$,

X znamená vodíkový atóm, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonyl-oxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle alebo arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryly a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle,

R^2 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená $CONHR^{15}$,

R^{15} znamená R^{16} -alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo skupinu R^{16} ,
pričom

R^{16} znamená sedemčlenný až dvanásťčlenný mostíkový bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a ktorý môže tiež obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy, vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusíkový atóm, kyslíkový atóm a atóm síry a ktorý môže byť tiež substituovaný jedným alebo niekoľkými

rovnakými alebo rôznymi substituentmi zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a oxoskupinu,

a obzvlášť znamená adamantylový zvyšok alebo adamantyl-metylový zvyšok,

e, g a h znamenajú nezávisle od seba celé číslo 0 až 3, a

b, c a d znamená číslo 1.

7. Päťčlenné heterocykly podľa niektorého z nárokov 1, 2, 3 a 6, všeobecného vzorca I, v ktorom súčasne

W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z znamená skupinu $N(R^0)$,

A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,

B znamená metylénový zvyšok,

D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

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

R^2 znamená vodíkový atóm,

R^3 znamená zvyšok $CONHR^{15}$,

R^{10} znamená hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu, obzvlášť metylovú skupinu,

R^{15} znamená adamantylový zvyšok alebo adamantylmetylový zvyšok,

b, c a d znamená číslo 1,

e, f a g znamená číslo 0 a

h znamená číslo 1 alebo 2, výhodne 1.

8. Päťčlenné heterocykly podľa nárokov 1 až 3, všeobecného vzorca I, v ktorom súčasne

W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z znamená skupinu $N(R^0)$,

A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,

B znamená metylénový zvyšok,

D znamená skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R a R^0 znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť vodíkový atóm, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

- R^1 znamená skupinu $NH_2-C(=NH)$, $NH_2-C(=NH)-NH$ alebo NH_2-CH_2 ,
- R^2 znamená vodíkový atóm,
- R^3 znamená nesubstituovaný fenylový zvyšok alebo naftylový zvyšok, fenylový alebo naftylový zvyšok, substituovaný jedným, dvoma alebo tromi rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrňujúcej alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, hydroxy skupinu, trifluórmetylovú skupinu, nitro skupinu, metyléndioxy skupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxy, aminokarbonylovú skupinu, kyanoskupinu, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu a benzyloxyskupinu, ďalej znamená pyridylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, alkinylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť fenylový zvyšok,
- R^{10} znamená hydroxyskupinu alebo alkoxy skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 4 uhlíkovými atómami, a obzvlášť zvyšok zo skupiny zahrňujúcej hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu a izopropoxyskupinu,
- R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu, obzvlášť metylovú skupinu,
- b, c a d znamená číslo 1,
- e, f a g znamená číslo 0 a
- h znamená číslo 1 alebo 2, výhodne 1.

9. Päťčlenné heterocykly podľa jedného alebo niekoľkých

nárokov 1, 2, 3 a 8, všeobecného vzorca I, v ktorom súčasne

W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, pričom

R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu, obzvlášť metylovú skupinu,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z znamená skupinu NH,

A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,

B znamená metylénový zvyšok,

D znamená skupinu CH(fenyl),

E znamená hydroxykarbonylovú skupinu, metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu alebo izopropoxykarbonylovú skupinu,

R^1 znamená amino-imino-metylovú skupinu,

R znamená vodíkový atóm,

b, c, d a h znamená číslo 1, a

e, f a g znamená číslo 0.

a výhodne také, ktoré majú na opticky aktívnom centre v polohe 4 imidazolidínového kruhu a na opticky aktívnom uhlíkovom atóme v skupine D vždy jednotnú konfiguráciu.

10. Päťčlenné heterocykly podľa jedného alebo niekoľkých nárokov 1, 2, 3, 8 a 9, všeobecného vzorca I, v ktorom súčasne

- W znamená skupinu $R^1-A-C(CH_3)$,
- Y znamená karbonylovú skupinu,
- Z znamená skupinu NH,
- A znamená 1,4-fenylénový zvyšok,
- B znamená metylénový zvyšok,
- D znamená skupinu CH(fenyl),
- E znamená hydroxykarbonylovú skupinu, metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu alebo izopropoxykarbonylovú skupinu,
- R^1 znamená amino-imino-metylovú skupinu,
- R znamená vodíkový atóm,
- b, c, d a h znamená číslo 1, a
- e, f a g znamená číslo 0.

a výhodne také, ktoré majú na opticky aktívnom centre v polohe 4 imidazolidínového kruhu a na opticky aktívnom uhlíkovom atóme v skupine D vždy jednotnú konfiguráciu.

11. Päťčlenné heterocykly podľa nároku 10, všeobecného vzorca I, v ktorom E znamená hydroxykarbonylovú skupinu, ktoré majú na opticky aktívnom centre v polohe 4 imidazolidínového kruhu S-konfiguráciu a na opticky aktívnom uhlíkovom atóme v skupine D S-konfiguráciu a ich fyziologicky prijateľné soli.

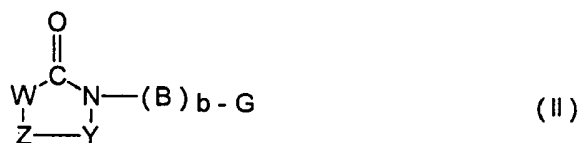
12. Päťčlenné heterocykly podľa nároku 10, všeobecného vzorca I, v ktorom E znamená hydroxykarbonylovú skupinu, ktoré majú na opticky aktívnom centre v polohe 4 imidazolidínového

kruhu R-konfiguráciu a na opticky aktívnom uhlíkovom atóme v skupine D S-konfiguráciu a ich fyziologicky prijateľné soli.

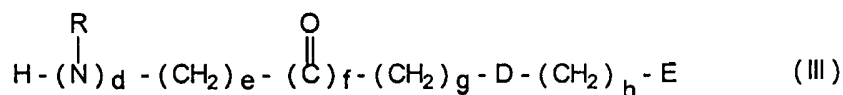
13. Päťčlenné heterocykly podľa nároku 10, všeobecného vzorca I, v ktorom E znamená etokarbonylovú skupinu, ktoré majú na opticky aktívnom centre v polohe 4 imidazolidínového kruhu S-konfiguráciu a na opticky aktívnom uhlíkovom atóme v skupine D S-konfiguráciu a ich fyziologicky prijateľné soli.

14. Päťčlenné heterocykly podľa nároku 10, všeobecného vzorca I, v ktorom E znamená etokarbonylovú skupinu, ktoré majú na opticky aktívnom centre v polohe 4 imidazolidínového kruhu R-konfiguráciu a na opticky aktívnom uhlíkovom atóme v skupine D S-konfiguráciu a ich fyziologicky prijateľné soli.

15. Spôsob výroby päťčlenných heterocyklov všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 14, vyznačujúci sa tým, že sa vykoná fragmentová kondenzácia zlúčeniny všeobecného vzorca II



so zlúčeninou všeobecného vzorca III



v ktorom majú W, Y, Z, B, D, E a R, ako aj b, d, e, f, g a h hore uvedený význam a

G znamená hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, aktivované deriváty karboxylových kyselín, ako sú chloridy, aktívne estery alebo zmesné anhydridy, alebo znamená izokyanátoskupinu.

16. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 14 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí ako inhibítorov agregácie trombocytov, metastázovania karcinómových buniek, ako aj tvorby osteoklastov na povrchu kostí.

17. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje ako účinnú látku jednu alebo niekoľko zlúčenín všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých nárokov 1 až 14 a/alebo jednu alebo niekoľko ich fyziologicky prijateľných solí spoločne s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prísadami a prípadne ešte jednu alebo niekoľko iných farmakologických účinných látok.

18. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku, obsahujúceho ako účinnú látku jednu alebo niekoľko zlúčenín všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých nárokov 1 až 14 a/alebo jednu alebo niekoľko ich fyziologicky prijateľných solí, vyznačujúci sa tým, že sa tieto spoločne s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prísadami a prípadne s ešte jednou alebo niekoľkými inými farmakologickými účinnými látkami prevedú na vhodnú aplikačnú formu.