

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10041423**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**
(Věstník č. 6/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/08970**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/016328**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 671

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 235/30
C 07 D 233/88
A 61 K 31/4164
A 61 P 9/00
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Stähle Wolfgang, Ingelheim, DE;
Hölzemann Günter, Seeheim-Jugenheim, DE;
Goodman Simon, Griesheim, DE;

(74) Zástupce:

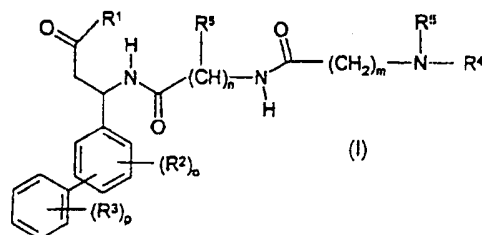
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát bifenyly, způsob jeho přípravy, jeho
použití jako integrinových inhibitorů a
farmaceutický prostředek, který ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát bifenyly obecného vzorce I, kde znamená R^1 OR nebo $N(R)_2$; R H, A, cykloalkyl, Ar, arylalkyl nebo Pol; R^2 a R^3 na sobě nezávisle H, A, Hal, NO_2 , OR, $N(R)_2$, CN, CO-R, SO_3 -R, SO_2 -R, $NH-C(O)A$ nebo SR; R^4 mono- nebo bicyklickou aromatickou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 atomy N, popřípadě mono- nebo di- substituovanou Hal, R, OR, CN, $N(R^5)_2$ nebo NO_2 , s výjimkou skupiny pyridinové, pyridazinové, pyrimidinové, pyrazinové, 1,3,5-, 1,2,4- a 1,2,3-triazinové a tetrazinové skupiny; R^5 H nebo A a jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty jsou jakožto inhibitory integrinu vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení trombózy, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerózy, zánětů, nádorů, osteoporózy, infekcí, reumatické artritidy, diabetické retinopatie a restenózy po angioplastii a pro léčení patologických procesů udržovaných nebo šířených angiogenezí.



06.03.03

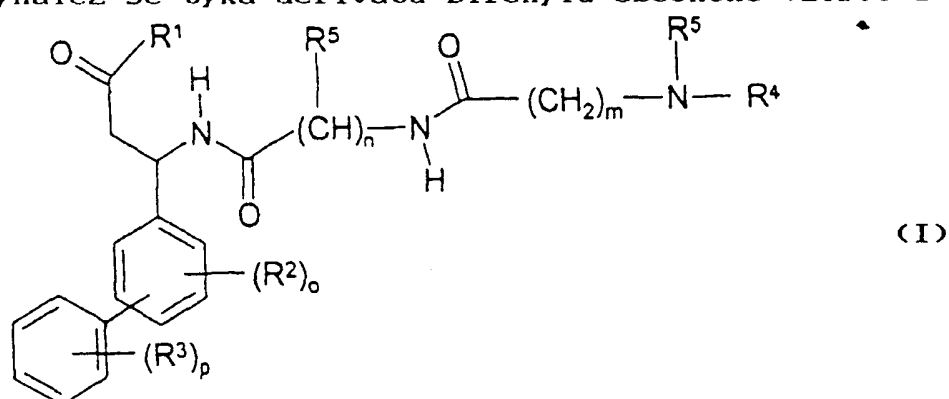
2003-647

01-3731-02-Ma

Derivát bifenyly, způsob jeho přípravy, jeho použití jako integrinových inhibitorů a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů bifenyly obecného vzorce I



kde znamená

- R^1 skupinu OR nebo $N(R)_2$,
- R atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, Ar, arylalkylovou nebo Pol,
- R^2, R^3 , na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, Hal, NO_2 , OR, $N(R)_2$, CN, CO-R, SO_3R , SO_2R , $NH-C(O)A$ nebo SR,
- R^4 monocyklickou nebo bicyklickou aromatickou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku, popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou atomem Hal, skupinou R, OR, CN, $N(R^5)_2$ nebo NO_2 , s výjimkou skupiny pyridinové, pyridazinové, pyrimidinové, pyrazinové, 1,3,5-, 1,2,4- a 1,2,3-triazinové a tetrazinové skupiny,
- R^5 atom vodíku nebo skupinu A,

- R^6 Hal nebo skupinu NO_2 ,
- A alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, popřípadě monosubstituovanou nebo polysubstituovanou skupinou R^6 a/nebo jejíž alkylový uhlíkový řetězec je popřípadě přerušen atomem kyslíku,
- Ar nesubstituovanou nebo monosubstituovanou, disubstituovanou nebo trisubstituovanou arylovou skupinu,
- cykloalkyl cykloalkylovou skupinu se 3 až 15 atomy uhlíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
- Pol pevnou fázi prostou koncové funkční skupiny,
- m, n vždy na sobě nezávisle 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
- o 1, 2, 3 nebo 4,
- p 1, 2, 3, 4 nebo 5,

a jeho fyziologicky přijatelných solí a solvátů.

Dosavadní stav techniky

Částečně podobné sloučeniny jako podle vynálezu jsou popsány ve světovém patentovém spisu WO 97/26250.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, zvláště sloučeniny, kterých by bylo možno používat pro výrobu léčiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou shora charakterizované deriváty bifenyly obecného vzorce I.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají velmi hodnotné farmakologické vlastnosti spolu s dobrou snášenlivostí. Působí zvláště jako integrinové inhibitory inhibující zvláště interakce $\alpha v \beta 3$ nebo $\alpha v \beta 5$ integrinových receptorů s ligandy, například vazbu vitronektinu na $\alpha v \beta 3$ integrinový receptor. Integriny jsou membránou vázané heterodimerní glykoproteiny sestávající z α subjednotky a z menší β subjednotky. Relativní afinita a specifita pro ligandovou vazbu je stanovena kombinací různých α subjednotek a β subjednotek. Obzvláštní účinnost vykazují sloučeniny podle vynálezu v případě integrinů $\alpha v \beta 1$, $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha IIb \beta 3$, $\alpha v \beta 6$ a $\alpha v \beta 8$ a především v případě integrinů $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ a $\alpha v \beta 6$. Bylo zjištěno, že jsou zvláště mocnými inhibitory integrinu $\alpha v \beta 3$. Integrin $\alpha v \beta 3$ je expresován v četných buňkách, například v endotheliovcích buňkách, v buňkách hladkého svalstva, například v aortě, v buňkách odbourávajících kostní matrici (osteoklasty) nebo v nádorových buňkách.

Toto působení může být doloženo například způsobem, který popsal J.W. Smith a kol. (J. Biol. Chem. 265, str. 12267 až 12271, 1990).

Závislost vývoje angiogeneze na interakci mezi vaskulárními integriny a extracelulárními matricovými proteiny popsali P.C. Brooks, R.A. Clark a D.A. Cheresh (Science 264, str. 569 až 571, 1994).

P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier a D.A. Cheresh (Cell 79, str. 1157 až 1164, 1994) popsali možnost použití cyklických peptidů k inhibici tohoto vzájemného působení a tím navození apoptózy (pro-

gramované umírání buněk) angiogenních vaskulárních buněk. Popsal například $\alpha_v\beta_3$ antagonisty nebo protilátky proti $\alpha_v\beta_3$, které zmenšují rozměr nádorů iniciací apoptózy.

Experimentální důkaz, že sloučeniny podle vynálezu také zabráňují adhezi živých buněk na odpovídajících matricových proteinech a podle toho také adhezi nádorových buněk na matricových proteinech, může být získán testem adheze na buňkách způsobem, který popsal Mitjans F. a kol. (J. Cell Science 108, str. 2825 až 2838, 1995).

Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopny inhibovat vazbu metalloproteináz na integriny a tak předcházet schopnosti buněk využívat enzymatickou aktivitu proteinázy. Příkladem může být schopnost cyklo-RGD peptidu inhibovat vazbu MMP-2 (matricová metalloproteináza-2) na vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$, kterou popsal P.C. Brooks a kol. (Cell 85, str. 683 až 693, 1996).

Sloučeniny obecného vzorce I, které blokují interakci receptorů integrinu a ligandů, jako například fibrinogen na fibrinogenový receptor (glykoprotein IIbIIIa), předcházejí jako antagonisty rozptyl nádorových buněk metastázováním a mohou se proto používat jako činidla proti metastázám při operacích, při kterých se odstraňuje nádor, nebo se na něj chirurgicky působí. Je to dokládáno následujícími poznatky:

Nádorové buňky se rozšiřují z lokalizovaného nádoru do cévního systému vytvářením mikroagregátů (mikrotrombů) interakcí nádorových buněk s krevními destičkami. Chráněny v mikroagregátech jsou nádorové buňky maskovány a nejsou poznány buňkami imunitního systému. Tyto mikroagregáty se mohou usadit na stěnách krevních cév, čímž usnadní další pronikání nádorových buněk do tkáně. Jelikož je vytváření mikrotrombů zprostředkováváno ligandovou vazbou na odpovídající integrinové receptory, například $\alpha_v\beta_3$ nebo $\alpha_{IIb}\beta_3$, na aktivované krevní destičky, je možno

považovat odpovídající antagonisty za účinné inhibitory metastáz.

Působení sloučenin podle vynálezu na $\alpha_v\beta_5$ integrinový receptor a tak jejich aktivita jakožto inhibitoru, se může doložit například způsobem, který popsal J.W. Smith a kol. (J. Biol. Chem. 265, str. 12267 až 12271, 1990).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jakožto účinná léčiva v humanní a veterinární medicíně zvláště k profylaxi a/nebo k ošetřování oběhových chorob, thrombóz, infarktu srdce, arteriosklerózy, apoplexie, anginy pectoris, nádorových onemocnění, jako je vývoj nádoru a vývoj nádorových metastáz, osteolytických nemocí, jako je zvláště osteoporóza, patologicky angiogenních nemocí, jako jsou například záněty, oftalmologických onemocnění, diabetické retinopathie, rohovkové degenerace, krátkozrakosti, oční histoplasmózy, revmatické artritidy, osteoartritidy, rubeotického glaukomu, vředovité kolitidy, Crohnovy nemoci, aterosklerózy, lupénky, restenózy po angioplastice, rozptýlené sklerózy, virových infekcí, bakteriálních infekcí, houbových infekcí, akutního selhání ledvin a při podpoře procesů hojení ran a při podpoře léčivých procesů.

Poměrně vzácným integrinem je $\alpha_v\beta_6$ (Busk a kol., J. Biol. Chem. 267(9), str. 5790, 1992), který se vytváří ve zvýšeném množství ve spojení s procesy opravy v epitheliální tkáni a které přednostně váží přírodní matricové molekuly fibronectin a tenascin (Wang a kol., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol 15(5), str. 664, 1996). Fyziologické a patologické funkce $\alpha_v\beta_6$ nejsou dosud přesně známy: pravděpodobně má však tento integrin významný úkol ve fyziologických procesech a ve stavech (jako jsou například záněty, hojení ran a nádory), na kterých se podílí epitheliální buňky. Proto se $\alpha_v\beta_6$ exprese na keratinocytech v ranách (Haapasalmi a kol., J. Invest. Dermatol.

106(1), str. 42, 1996), z čehož lze soudit, že je možné pro agonisty nebo antagonisty tohoto integrinu ovlivňovat jiné patologické příhody v pokožce, jako jsou lupénka, přídavně k hojení ran a zánětů. Kromě toho má $\alpha_v\beta_6$ význam v epitelu respiračního traktu (Weinacker a kol., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12(5), str. 547, 1995), což znamená, že by bylo možné použít odpovídajících agonistů/antagonistů tohoto integrinu pro úspěšné ošetřování nemocí respiračního traktu, jako jsou bronchitida, astma, plicní fibrózy a nádory respiračního traktu. Je také známo, že $\alpha_v\beta_6$ má význam ve střevním epithelu, což znamená, že odpovídající integrinové agonisty/antagonisty by se mohly používat při ošetřování zánětů, nádorů a poranění gastrointestinálního traktu.

Vliv sloučenin na $\alpha_v\beta_6$ integrinový receptor a následně jeho působení jako inhibitoru, se může doložit například způsobem, který popsal J.W. Smith a kol. (J. Biol. Chem. 265, str. 12267 až 12271, 1990).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jakožto látky mající antimikrobiální působení při operacích, při kterých se používá biologických materiálů, implantátů, kateterů nebo srdečních stimulatorů. Působení sloučenin obecného vzorce I je stejné jako antispetik. Účinnost antimikrobiální aktivity se může doložit způsobem, který popsal P. Valentin-Weigund a kol. (Infection and Immunity, str. 2851 až 2855, 1988).

Míra absorpce drogově aktivní sloučeniny organismem je její biologickou dostupností.

Jestliže se drogově aktivní sloučenina podává do organismu intravenózně ve formě injekčního roztoku, je absolutně biologicky dostupná, to znamená, že podíl drogy, který se dostává do systémové krve, to je do krevního oběhu, v nezměněné formě, je 100%.

Jestliže se drogově aktivní sloučenina podává orálně, je účinná

ná látka zpravidla v prostředí obsažena jako pevná látka a má se proto především rozpouštět, aby překonala vstupní bariery, například gastrointestinální trakt, ústní sliznici, nasální membrány nebo pokožku, zvláště stratum corneum, nebo se může absorbovat tělem. Hodnoty farmakokinetické, to je biologické dostupnosti, se mohou doložit způsobem, který popsal J. Shaffer a kol., (J. Pharm. Sciences 88, str. 313 až 318, 1999). Další mírou absorbovatelnosti terapeuticky účinné látky je hodnota logD, jelikož tato hodnota je mírou lipofilicity molekuly.

Sloučeniny obecného vzorce I mají alespoň jedno chirální centrum a mohou být proto v několika stereoisomerních formách. Všechny tyto formy (například D a L formy) a jejich směsi (například DL formy) obecný vzorec I zahrnuje.

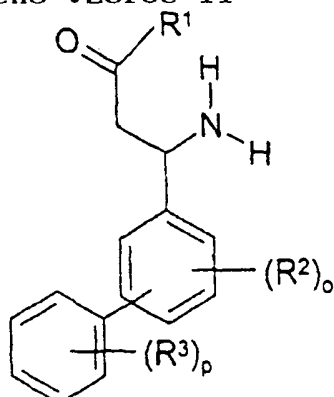
Obecný vzorec I zahrnuje také tak zvané "prodrogové deriváty", to jsou sloučeniny obecného vzorce I modifikované například alkylovými nebo acylovými skupinami, cukry nebo oligopeptidy, které se rychle štěpí v organismu a poskytují účinné množství sloučenin podle vynálezu. Kromě toho volné aminoskupiny nebo volné hydroxylové skupiny mohou nést substituenty sloučenin obecného vzorce I, které odpovídají skupinám chránícím příslušné skupiny.

Výrazem solváty sloučenin obecného vzorce I se míní adukty molekul inertního rozpouštědla na sloučiny obecného vzorce I, které se vytvářejí vzájemnými přitažlivými silami. Solváty jsou například monohydráty nebo dihydráty nebo adiční sloučeniny s alkoholy, například s methanolem nebo s ethanolem.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I a jejich solí a solvátů a také způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich solí a solvátů, který spočívá podle vynálezu v tom, že

06.03.03

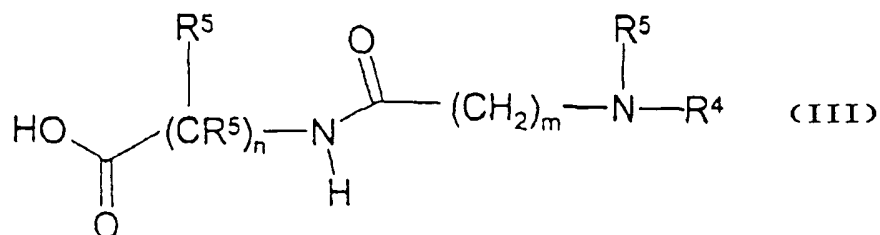
a) sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde R, R¹, R², R³, o a p má u obecného vzorce I uvedený význam avšak R neznamená atom vodíku a volné hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny jakožto substituenty skupiny R² nebo R³ jsou chráněny chránicími skupinami,

se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

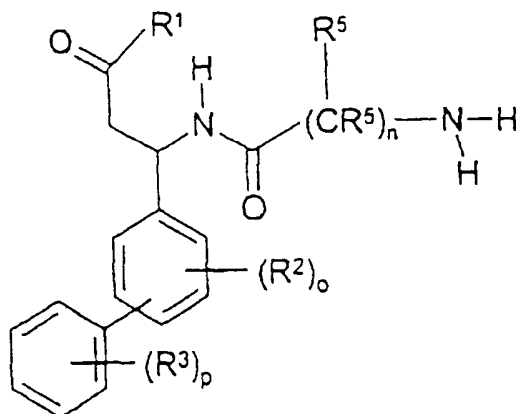


(III)

kde R⁴, R⁵, m a n mají u obecného vzorce I uvedený význam, a popřípadě se skupina R, neznamající atom vodíku, převádí na skupinu R znamenající atom vodíku a chránicí skupiny ze substituentu skupiny R² a/nebo R³ se odstraní,

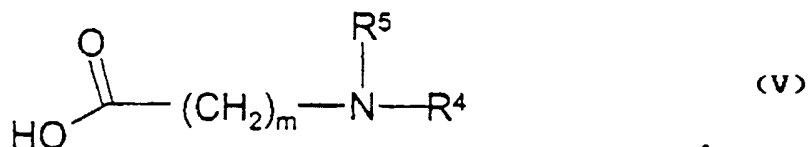
nebo

b) sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

kde R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 n , o a p mají u obecného vzorce I uvedený význam avšak R neznámá atom vodíku, a volné hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny jakožto substituenty skupiny R^2 nebo R^3 jsou chráněny chránicími skupinami, se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



kde R^4 , R^5 a m mají u obecného vzorce I uvedený význam, a popřípadě se skupina R , neznámající atom vodíku převádí na skupinu R znamenající atom vodíku a chránicí skupiny ze substituentu skupiny R^2 nebo R^3 se odstraní,

nebo

c) ve sloučenině obecného vzorce I se jedna nebo několik skupin R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a/nebo R^5 převádí na jinou skupinu R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a/nebo R^5 například tím, že

- i) se alkyluje hydroxylová skupina,
- ii) hydrolyzuje se esterová skupina za získání karboxylové skupiny,
- iii) esterifikuje se karboxylová skupina,
- iv) alkyluje se aminoskupina,
- v) reakcí arylbromidu nebo aryljodidu s boritými kyselinami kopulací, kterou popsal Suzuki, se získají odpovídající kopulační produkty,
- vi) acyluje se aminoskupina

a/nebo se převádí zásada nebo kyselina obecného vzorce I na svoji sůl nebo solvát zpracováním kyselinou nebo zásadou.

Symbol A znamená alkylovou skupinu s přímým nebo s roz-

větveným řetězcem s 1 až 8, s výhodou s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku. S výhodou znamená A skupinu methylovou, dále ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, sek-butylovou nebo terc-butylovou, dále také skupinu pentylovou, 1-, 2- nebo 3-methylbutylovou, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylovou, 1-ethylpropylovou, hexylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylovou, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylovou, 1- nebo 2-ethylbutylovou, 1-ethyl-1-methylpropylovou, 1-ethyl-2-methylpropylovou, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylovou, heptylovou nebo oktylovou. Dále znamená A také s výhodou uvedené alkylové skupiny, které jsou však monosubstituovány nebo polysubstituovány atomem halogenu nebo nitroskupinou, s výhodou skupinu trifluormethylovou, 2,2,2-trifluorethylovou nebo 2-nitroethylovou, nebo alkylové skupiny, jejichž uhlíkový řetězec může být přerušen atomem kyslíku, s výhodou skupinu $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$. Především s výhodou znamená A skupinu methylovou nebo ethylovou.

Symbol Ar znamená skupinu arylovou, která je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná A, CF_3 , OH, OA, OCF_3 , CN, NO_2 nebo Hal, přičemž arylovou skupinou je skupina fenylová, naftylová, anthrylová nebo bifenylová. Ar znamená s výhodou skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná A, CF_3 , OH, OA, OCF_3 , CN, NO_2 nebo Hal. Především znamená Ar skupinu fenylovou.

Arylakylovou skupinou je také $-(\text{CH}_2)_x-\text{Ar}$, kde má Ar některý ze shora uvedených výhodných významů a x může znamenat 1, 2 nebo 3. Aralkylem je s výhodou skupina benzylová, fenylethylová nebo fenylpropylová; arylakylovou skupinou je především skupina benzylová.

Cykloakylovou skupinou se 3 až 15 atomy uhlíku je s výhodou skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová,

cyklohexylová, cykloheptylová nebo cyklooktylová skupina. Cykloalkylovou skupinou je také skupina monocyklická nebo bicyklická terpenová, s výhodou skupina p-menthanová, mentholová, pinanová, bornanová nebo kastrová, přičemž je zahrnuta každá známá stereoizomerní forma nebo skupina adamantylová. Kastrovou skupinou je jak L-kastrová tak D-kastrová skupina.

Hal znamená s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu. Především atom fluoru nebo chloru.

Symbol Pol znamená pevnou fázi bez koncové funkční skupiny, jak bude ještě podrobně vysvětleno. Výrazy pevná fáze a pryskyřice se používají jakožto synonyma.

V bifenylových derivátech obecného vzorce I je druhá fenylová skupina s výhodou kopulována s první fenylovou skupinou v poloze 3 nebo 4, především v poloze 4 prvního fenylového kruhu.

Symbol R^1 znamená skupinu OR nebo $N(R)_2$, kde má R níže objasněný význam. Symbol R^1 znamená především hydroxylovou skupinu.

Symbol R znamená atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, Ar, arylalkylovou nebo Pol, kde A, cykloalkyl, Ar a arylalkyl mají shora uvedený význam a Pol má níže uvedený význam. Symbol R znamená zvláště s výhodou Pol nebo atom vodíku. Symbol R znamená především atom vodíku.

Symbole R^2 a R^3 znamenají vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, Hal, NO_2 , OR, $N(R)_2$, CN, CO-R, SO_3R , SO_2R , $NH-C(O)A$ nebo SR, přičemž A a R mají shora uvedený význam. Symbol R^2 znamená především atom vodíku, R^3 především atom halogenu, skupinu OA nebo CN, přičemž R^3 hlavně především atom halogenu.

Symbol R^4 znamená s výhodou substituovanou nebo nesubstituovanou skupinu 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, dále s výhodou skupinu 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-1H-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinolinyllovou, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-ftalazinylovou, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinoxalinylovou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyllovou. Shora uvedené heterocyklické skupiny mohou být také částečně nebo plně hydrogenovány. Symbol R^4 proto znamená skupinu 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -3-pyrrolylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- nebo -7-1H-indolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 1,5-dihydroimidazol-4-on-2- nebo -5-ylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 1-, 2- 3-nebo 4-azepanylovou, tetrahydro-2-, -3- nebo -4-pyranylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-chinolinyllovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-isochinolinyllovou skupinu.

Heterocyklové kruhy, shora uvedené, mohou být také monosubstituovány nebo disubstituovány atomem kyslíku =O nebo skupinou NHA.

Zvláště s výhodou znamená R^4 skupinu benzimidazol-2-ylovou, imidazol-2-ylovou, 4,5-dihydroimidazol-2-ylovou nebo 4,5-

-dihydro-5-oxoimidazol-2-yllovou, především skupinu benzimidazol-2-yllovou.

Symbol R^5 znamená atom vodíku nebo skupinu A, přičemž A má shora uvedený význam. Symbol R^5 znamená především atom vodíku.

Symbol R^6 znamená atom Hal nebo skupinu NO_2 , přičemž Hal má shora uvedený význam. Symbol R^6 znamená především atom Hal.

Index m a n znamená na sobě nezávisle 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6. Index m znamená zvláště 1, 2, 3 nebo 4 a především 3. Index n znamená zvláště 1 nebo 2 a především 1.

Index o znamená 1, 2, 3 nebo 4, především 1. Index p znamená 1, 2, 3, 4 nebo 5, především 1 nebo 2.

Vynález se tedy týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Ic, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž znamená v obecném vzorci

Ia R^1 OR;

Ib R^1 OR
R H nebo A;

Ic R^1 OR
 R^2 H,
 R^4 skupinu imidazol-2-yllovou nebo benzimidazol-2-yllovou.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou po-

psány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

V molekule výchozí látky může být obsaženo několik stejných nebo různých skupin chránících aminokupinu nebo hydroxylovou skupinu. Pokud jsou chránicí skupiny navzájem odlišné, mohou být v mnoha případech selektivně odštěpovány (T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2. vydání, Wiley, New York 1991; a P.J. Kocienski, Protecting Groups, 1. vydání, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1994).

Výraz "skupina chránící aminoskupinu" je obecně znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) aminoskupiny před chemickými reakcemi. Typické pro takové skupiny jsou zvláště nesubstituované nebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxymethylové nebo aralkylové. Jelikož se skupiny, chránící aminoskupinu, po žádoucí reakci (nebo po sledu reakcí) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 8 atomy uhlíku. Výraz "acylová skupina" je zde vždy míněn v nejširším slova smyslu. Zahrnuje acylové odvozené od alifatických, aralifatických, alicyklických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových nebo sulfonových kyselin, jakož zvláště skupiny alkoxykarbonylové, alkenyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především skupiny aralkoxykarbonylové. Jakožto příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny

alkanoylové jako acetylová, propionyllová, butyrylová skupina; aralkanoylové jako fenylacetylová skupina; aroylové jako benzoylová nebo tolylová skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxycetylová skupina; alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, terc-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbonylová; alkenyloxykarbonylové jako allyloxykarbonylová (Aloc); aralkyloxykarbonylové jako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ, synonym se Z), 4-methoxybenzyloxykarbonylová (MOZ), 4-nitrobenzyloxykarbonylová, 9-fluorenylmethoxykarbonylová (FMOC); 2-fenylsulfonylethoxykarbonylová; trimethylsilylethoxykarbonylová (Teoc) a arylsulfonylové jako skupina 4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonylová Mtr. Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu, jsou skupiny BOC, Fmoc a Aloc, dále skupina CBZ, benzylová a acetylová skupina. Především výhodnými chránícími skupinami jsou skupina BOC a Fmoc.

Výraz "skupina chránící hydroxyskupinu" je obecně rovněž znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně hydroxyskupiny před chemickými reakcemi. Typické pro takové skupiny jsou shora uvedené nesubstituované nebo substituované skupiny aryllové, aralkylové, aroylové nebo acylové dále také skupiny alkylové, alkylsilylové, arylsilylové a aralkylsilylové a O,O- a O,S-acetalové skupiny. Jelikož se skupiny, chránící hydroxyskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 10 atomy uhlíku. Jakožto příklady skupin chránících hydroxylovou skupinu, se uvádějí skupiny aralkylové jako skupina benzylová, 4-methoxybenzylová a 2,4-dimethoxybenzylová; aroylové jako skupina benzoylová, p-nitrobenzoylová; acylové jako acetylová a pivaloylová; p-toluensulfonylové; alkylové jako skupina methylová a terc-butylová avšak také allylová; alkylsilylové jako trimethylsilylová (TMS), triisopropylsilylová (TIPS), terc-butyldimethylsilylová (TBS) a triethylsilylová, trimethylsilylethylová; ar-

alkylsilylové jako skupina terc-butyldifenylsilylová (TBDPS); cyklické acetalové jako skupina isopropylidenacetalová, cyklopentylidenacetalová, cyklohexylidenacetalová, benzylidenacetalová, p-methoxybenzylidenacetalová a o,p-dimethoxybenzylidenacetalová; acyklické acetalové jako skupina tetrahydropyranylová (Thp), methoxymethylová (MOM), methoxyethoxymethylová (MEM) benzyloxymethylová (BOM) a methylthiomethylová (MTM). Obzvláště výhodnými skupinami chránícími hydroxylovou skupinu, jsou skupina benzylová, acetylová, terc-butylová nebo TBS.

Uvolňování sloučenin obecného vzorce I z jejich funkčních derivátů je známo z literatury o chránících skupinách ((T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2. vydání, Wiley, New York 1991; a P.J. Kocienski, Protecting Groups, 1. vydání, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1994). Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Skupiny BOC, OtBu a Mtr se mohou například s výhodou odštěpovat kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu nebo přibližně 3 až 5N kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu při teplotě 15 až 30 °C, skupina FMOC 5 až 50% roztokem dimethylaminu, diethylaminu nebo piperidinu v dimethylformamidu při teplotě 15 až 30 °C. Skupina Alloc se může odstraňovat za mírných podmínek v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu v chloroformu při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C. Výhodným katalyzátorem je tetrakis(trifenylfosfin)paladium(0).

Výchozí látky obecného vzorce II až V a 1 až 3 jsou zpravidla známy. Pokud jsou nové, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

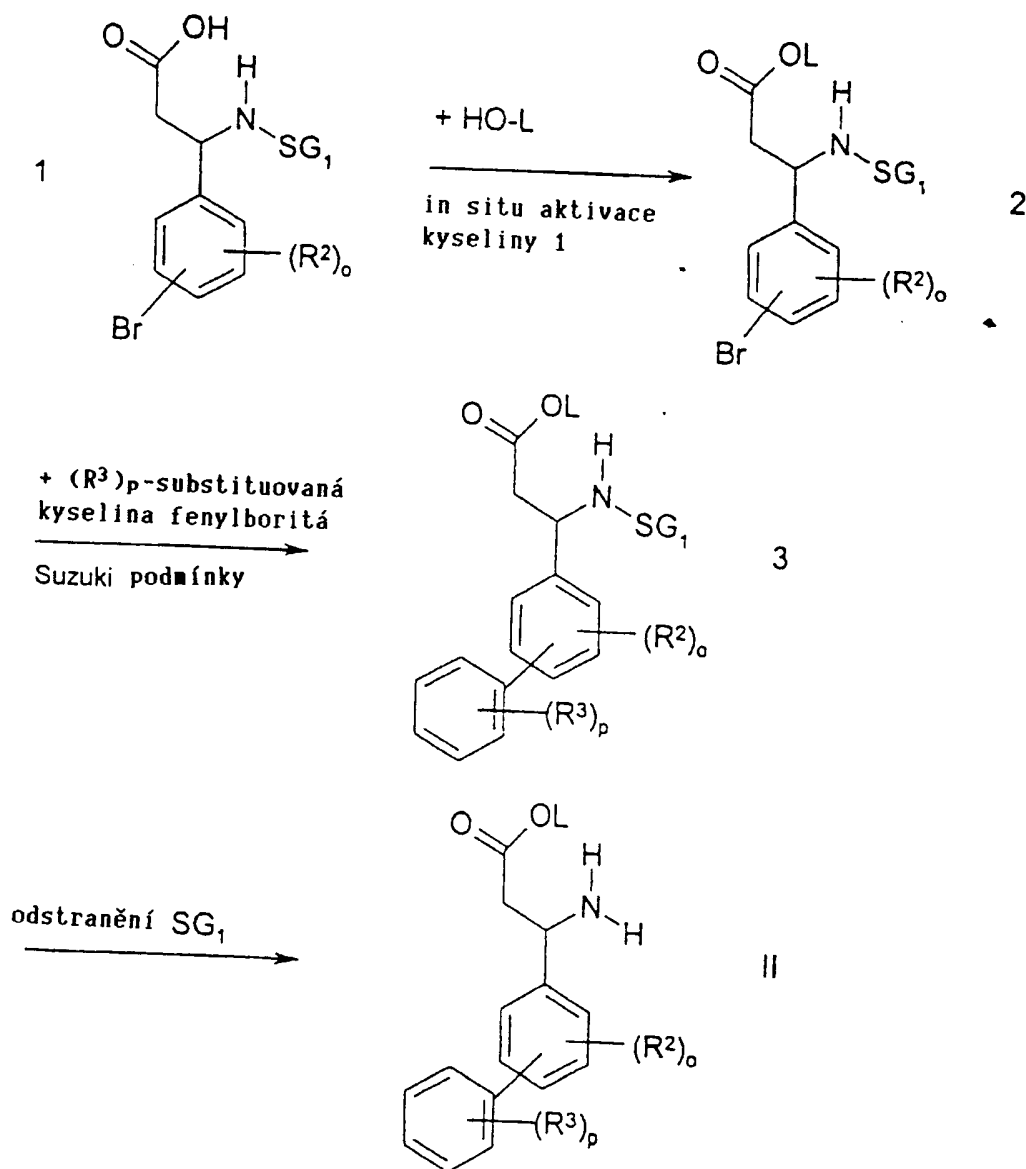
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také připravovat na pevné fázi, vázáním na pevnou fázi skupiny R¹. V případě přípravy na pevné fázi znamená R¹ též skupinu OPol, NHPol

nebo NRPol, kde Pol je pevná fáze bez koncové funkční skupiny. Pol znamená polymerní nosičový materiál a všechny atomy kotvicí skupiny pevné fáze kromě koncové funkční skupiny. Kotvicí skupiny pevné fáze, známé také jako spojovníky, jsou nutné pro vázání sloučeniny funkcionalizované na pevnou fázi. Přehled přípravy pevné fáze a pevných fází a/nebo spojovníků, kterých se může používat pro tento účel, jsou popsány v literatuře (například Novabiochem - The Combinatorial Chemistry Catalog, str. S1 - S72, březen 1999)

Obzvláště výhodnou pevnou fází pro přípravu sloučenin podle vynálezu s významem symbolu $R^1=OR$ jsou pevné fáze mající hydroxylovou skupinu jako koncovou funkční skupinu, například Wangova pryskyřice nebo polystyren A OH. Obzvláště výhodné pevné fáze pro přípravu sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I, kde znamená R^1 skupinu $N(R)_2$ jsou pevné fáze mající aminoskupinu jako koncovou funkční skupinu, například Rink amidová pryskyřice.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená R^1 skupinu OL, kde znamená L Pol nebo R a R neznámá atom vodíku, se připravují například podle následujícího reakčního schéma 1, kde SG₁ znamená skupinu chránící aminoskupinu shora charakterizovanou.

Reakční schéma 1



Bromfenylovou skupinou substituovaná karboxylová kyselina vzorce 1 se aktivuje in situ o sobě známými způsoby například reakcí s diisopropylkarbodiimidem a nechává se reagovat s alkoholem HO-L, kde L má shora uvedený význam. Následující kopulací sloučeniny vzorce 2 na fenyloboritou kyselinu substituovanou skupinou R³ za použití Suzuki sloučenin se získá bifenylový derivát vzorce 3. Odstraněním chránicí skupiny SG₁ za o sobě známých podmínek se získá sloučenina obecného vzorce II.

Reakce, kterou popsal Suzuki, se s výhodou provádí za řízení palladiem, s výhodou za přísady $\text{Pd(PPh}_3)_4$, v přítomnosti zásady, například uhličitanu draselného, v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, například v dimethylformamidu a při teplotě v rozmezí 0 až 150 °C, s výhodou 60 až 120 °C. Reakční doba v závislosti na reakčních podmínkách je v rozmezí několika minut až několik dní. Deriváty borité kyseliny se mohou připravovat o sobě známými způsoby nebo jsou obchodně dostupné. Reakce se může provádět obdobným způsobem, jako popsal Suzuki a kol. (J. Am. Chem. Soc. 111, od str. 314, 1989) a Suzuki a kol. (Chem. Rev. 95, od str. 2457, 1995).

Sloučeniny obecného vzorce I se získají kopulací obdobnou jako peptidy sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III nebo kopulací obdobnou jako peptidy sloučenin obecného vzorce IV se sloučeninami obecného vzorce V za o sobě známých podmínek. Sloučeniny obecného vzorce III se získají kopulací obdobnou jako peptidy sloučenin obecného vzorce V se aminosloučeninou obecného vzorce $\text{H}_2\text{N}-[\text{C(R}^5)_2]_n\text{-COOSG}^2$ za o sobě známých podmínek, přičemž SG^2 znamená shora objasněnou skupinu chránící hydroxylovou skupinu, která se po kopulaci odstraní. Sloučeniny obecného vzorce IV se získají kopulací obdobnou jako peptidy sloučenin obecného vzorce II s karboxylovou sloučeninou obecného vzorce $\text{HOOC}-[\text{C(R}^5)_2]_n\text{-NHSG}^1$ za o sobě známých podmínek, přičemž SG^1 znamená shora objasněnou skupinu chránící aminoskupinu, která se po kopulaci odstraní.

O sobě známé způsoby přípravy peptidů jsou popsány v literatuře (například Houben-Weyl, 1.c., svazek 15/II, 1974, str. 1 až 806).

Kopulační reakce se s výhodou provádí v přítomnosti dehydratačního činidla, například karbodiimidu, jako dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), hydrochloridu N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimidu (EDC) nebo diisopropylkarbodiimidu

05.03.03

(DIC) dále například anhydridu propanfosfonové kyseliny (Angew. Chem. 92, str.129, 1980), difenylfosforylazidu nebo 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu, v inertním rozpouštědle, jako jsou například halogenované uhlovodíky jako dichlormethan, ethery jako tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid, nitrily jako acetonitril, dimethylsulfoxid, nebo v přítomnosti těchto rozpouštědel, při teplotě v rozmezí -10 až 40 °C, s výhodou 0 až 30 °C. Reakční doba je v závislosti na reakčních podmínkách v rozmezí několika minut až několika dní.

Obzvláště se osvědčilo přidávání kopulačního činidla O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborát (TBTU) nebo O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfát, jelikož v přítomnosti jedné z těchto sloučenin dochází pouze k mírné racemizaci a nevytvářejí se žádné cytotoxické vedlejší produkty.

Místo sloučenin obecného vzorce III nebo V je také možno používat derivátů sloučenin obecného vzorce III nebo V s výhodou předaktivované karboxylové kyseliny nebo halogenidu karboxylové kyseliny, symetrického nebo smíšeného anhydridu nebo aktivního esteru. Zbytky tohoto typu pro aktivaci karboxylové skupiny při typických acylačních reakcích jsou popsány v literatuře (například Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart). Aktivované estery se s výhodou vytvářejí in situ, například adicí 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) nebo N-hydroxy-sukcinimidu.

Reakce se zpravidla provádí v inertním rozpouštědle; pokud se používá halogenidu karboxylové kyseliny, provádí se reakce v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, s výhodou v přítomnosti organické zásady, jako je triethylamin, dimethylanilin, pyridin nebo chinolin.

Adice hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jiné soli slabé kyseliny alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, s výhodou draslíku, sodíku, vápníku nebo cesia, může být rovněž příznivá.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, siřičitá, dithionová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina orto-fosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, hexanová, oktanová, dekanová hexadekanová, oktadekanová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, trimethoxybenzoová, adamantankarboxylová, p-toluensulfonová, glykolová, embonová, chlorfenoxyoctová, asparagová, glutamová, prolin, glyoxalová, palmitová, para-chlorfenoxymásečná, cyklohexankarboxylová, glukos-1-fosfát, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I. Na druhé straně se sloučeniny obecného vzorce I mohou převádět na odpovídající soli kovové, zvláště na soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo na odpovídající amoniové soli za použití zásad (například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo dra-

selného).

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů jakožto farmaceuticky účinných látek.

Vynález se týká dále sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů jakožto inhibitorů integrinu.

Vynález se týká dále sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů pro ošetřování nemocí.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků, které obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelnou sůl nebo solvát, připravených zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vazelina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické pou-

žití mastí, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviv, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Pro podání ve formě inhalačních sprejů se používá sprejů, které obsahují účinnou látku rozpuštěnou nebo suspendovanou ve ve hnacím plynu nebo ve směsi hnacích plynů (například oxid uhličitý nebo chlorfluorované uhlovodíky). Účelně se používá účinné látky v mikronizované formě, přičemž se může přidávat jedno nebo několik fyziologicky přijatelných rozpouštědel, jako je například ethanol. Inhalační roztoky se mohou aplikovat pomocí o sobě známých inhalátorů.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty se mohou používat jakožto inhibitory integrinu pro léčení nemocí, zvláště trombózy, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerózy, nádorů, osteoporózy, zánětů a infekcí.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo solváty se mohou používat při zasahování do patologických procesů udržovaných a rozšiřovaných angiogenezí, zvláště v nádorech, při léčení restenózy, diabetické retinopatie nebo revmatické artritidy.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla podávají podobně jako jiné obchodně dostupné peptidy, zvláště pak obdobně jako sloučeniny popsané ve světovém patentovém spise číslo WO 97/26250, s výhodou v dávkách přibližně 0,05 až

500 mg, zvláště 0,5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,01 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je parenterální podávání.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou používat jako integrinové ligandy pro výrobu sloupců pro afinitní chromaografii pro přípravu integrinů v čisté formě. Při tomto způsobu se ligand, to je sloučenina obecného vzorce I, kovalentně kopuluje na polymerní nosič prostřednictvím kotvicí funkce, například prostřednictvím karboxylové skupiny.

Vhodnými polymerními nosičovými materiály jsou polymerní pevné fáze mající s výhodou hydrofilní charakteristiky, které jsou známy v chemii peptidů, například zesíťené polycukry, jako jsou celulóza, sefaróza nebo Sephadex^R, akrylamidy, polymery na polyethylenglykolové bázi nebo polymery Tentakel^R.

Materiály pro afinitní chromatografii pro čištění integrinů se připravují za podmínek, které jsou běžné a o sobě známé pro kondenzaci aminokyselin.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik chirálních center a mohou být proto v racemické nebo v opticky aktivní formě. Popřípadě se získané racemáty mohou o sobě známými způsoby mechanicky nebo chemicky dělit na své enantiomery. S výhodou se vytvářejí diastereomery z racemické směsi reakcí s opticky aktivním dělicím činidlem. Jakožto příklady takových dělicích činidel se uvádějí opticky aktivní kyseliny, jako jsou D a L formy kyseliny vinné, diacetylvinné, dibenzoylvinné, kyseliny mandlové, jablečné nebo mléčné nebo

různé opticky aktivní kafrsulfonové kyseliny, jako je kyselina β -kafrsulfonová. Výhodné je také dělení enantiomerů pomocí sloupců plněných opticky aktivními dělicími činidly (například dinitrobenzoylphenylglycinem); jako eluční činidlo je vhodná například směs hexan/isopropanol/acetonitril například v objemovém poměru 82:15:3.

Je také možné získat opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I shora popsánymi způsoby za použití již opticky aktivních výchozích látek.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu, preparativní chromatografií HPLC a/nebo krystalizací. Čištěné sloučeniny se popřípadě mohou sušit vymrazováním.

RT je retenční doba (v minutách) při HPLC v následujících systémech:

Sloupec: Lichrosorb RP Select B 250 x 4 mm²

Elučními činidly jsou gradienty acetonitrilu (B) s 0,08 % trifluoroctové kyseliny (TFA) ve vodě (A) s 0,1 % trifluoroctové kyseliny (TFA). Gradient se uvádí objemovými procenty acetonitrilu.

Výhodný gradient: lineární, $t = 0$ min, A:B = 80:20, $t = 15$ min, A:B = 0:100 (t = čas).

Detekce při 225 nm.

Sloučeniny se čistí preparativní chromatografií a izolují se

05.03.03

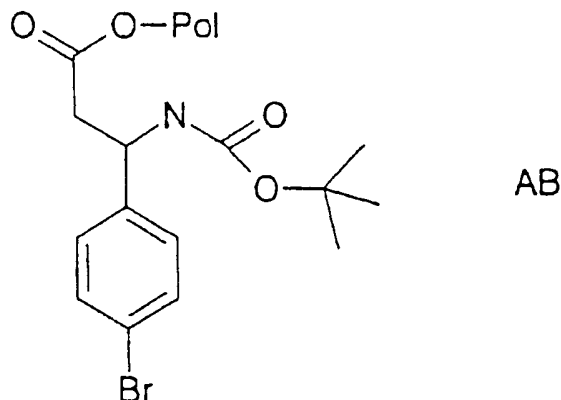
ve formě trifluoracetátů.

Hmotová spektrometrie (MS) prostřednictvím FAB (bombardování rychlým atomem): MS-FAB $(M+H)^+$.

Příklady provedení vynálezu

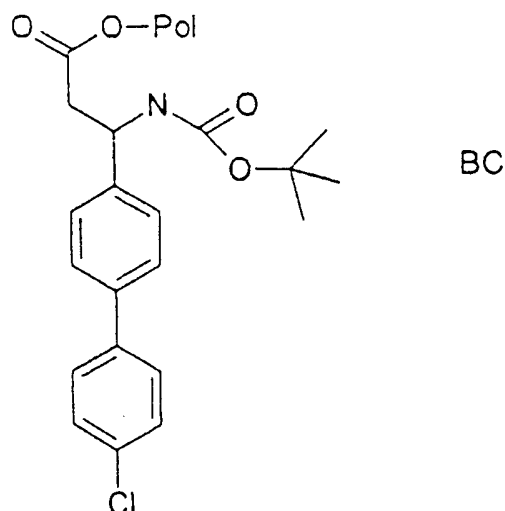
Příklad 1

(1) Přidá se 4,168 g diisopropylkarbodiimidu (DIC) a 14,1 g polystyrenu A OH v pevné fázi (Rapp, Art. No. HA 1 400 00) do roztoku 11,4 g 3-(4-bromfenyl)-3-terc-butoxykarbonylaminopropionové kyseliny ve 100 ml N,N-dimethylformamidu a zpracuje se 100 mg dimethylaminopyridinu (DMAP). Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Pryskyřice se promyje třikrát vždy 150 ml DMF, dichlormethanu a diethyletheru a vysuší se, čímž se získá na pryskyřici vázaná sloučenina "AB", kde Pol znamená polystyren A OH v pevné fázi bez funkční hydroxylové skupiny.

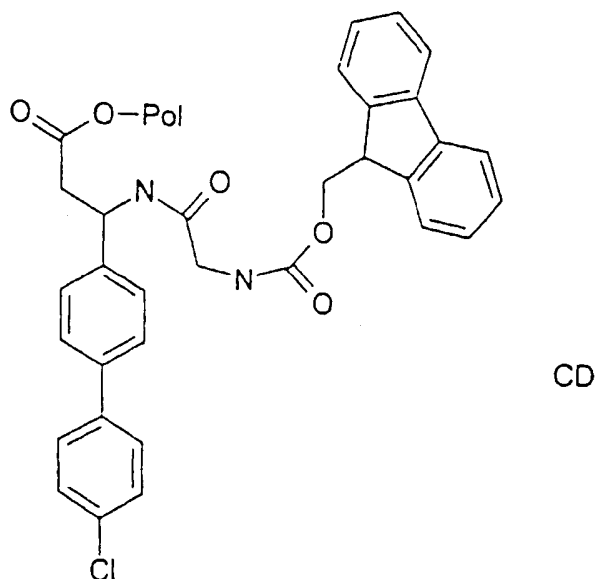


2) Přidá se 250 mg tetrakis(trifenyfosfin)palladia(0) a 1,7 g kyseliny 4-chlorfenylborité do suspenze 5 g sloučeniny "AB" ve 40 g ethylenglykoldimethyletheru v prostředí inertního plynu. Směs se udržuje 12 hodin na teplotě varu. Po vychladnutí reakční směsi se přidá 100 ml 25% roztoku octanu amonného a pryskyřice se odfiltruje. Pryskyřice se promyje 50 ml každého z následujících rozpouštědel nebo kyselin: dvakrát dimethoxy-

ethanem (DME), jednou vodou, jednou 0,2N kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát DME, dvakrát dichlormethanem a dvakrát methanolem, čímž se získá na pryskyřici vázaná kyselina 3-terc-butoxykarbonylamino-3-(4'-chlorbifenyl)-4-yl) propionová "BC".



3) Přidá se 5 ml kyseliny trifluoroctové do suspenze 1 g pevné fáze "BC" v 5 ml dichlormethanu a směs se míchá 30 minut k odstranění skupiny chránící aminoskupinu. Pryskyřice se odfiltruje a poromyje se dichlormethanem a zpracuje se 10 ml dimethylformamidu (DMF). Do této suspenze se přidá 0,7 g DIC, 1,7 g Fmoc-chráněného glycinu a 20 mg DMAP a suspenze se míchá 4 až 5 hodin. Pryskyřice se odfiltruje a promyje se DMF, dichlormethanem a methanolem. Získá se na pryskyřici vázaná kyselina 3-(4'-chlorbifenyl-4-yl)-3-[2-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonylamino)acetylaminol]propionová "CD".



4) Roztok 2,7 g 1,1-thiokarbonyldiimidazolu a 210 mg imidazolu ve 20 ml acetonitrilu se ochladí na teplotu 0 °C. Přidá se 1,7 g ethyl-4-aminobutanoáthydrochloridu a roztok 1 g triethylaminu v 10 ml acetonitrilu. Směs se nechá roztát a míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 2,2 g 1,2-fenylendiaminu a směs se míchá 3 hodiny při teplotě 50 °C a 12 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se vyjme do 20 ml ethanolu. Do tohoto roztoku se přidá 1,5 g oxidu rtuťnatého a 23 mg síry a roztok se pak udržuje 24 hodin na teplotě zpětného toku. Roztok se zfiltruje a zpracuje se obvyklým způsobem. Získá se ethyl-4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-butanoát, RT 7,09 min, FAB-MS (M+H)⁺ 248.

Přidá se 1 ml 4N hydroxidu sodného do roztoku 1,1 g ethyl-4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butanoátu ve 30 ml ethylenglykolmonoethyletheru a směs se míchá 6 hodin při teplotě 60 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje a hodnota pH zbytku se 1N kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 4. Reakční směs se odpaří k suchu ve vakuu. Získá se kyselina 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-butanová, která se nechá reagovat bez dalšího čištění.

5) Přidá se 2,5 ml piperidinu do suspenze pryskyřice "CD" v 10 ml DMF k odstranění chránicí skupiny Fmoc a směs se míchá 30 minut. Pak se zfiltruje a pryskyřice se promyje DMF a dichlormethanem a vysuší se.

Pryskyřice se opět vyjme do 5 ml DMF a přidá se 0,2 ml DIC, 0,6 g kyseliny 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butanové a 20 mg DMAP a směs se míchá 15 hodin, zfiltruje se a promyje. K odštěpení se pryskyřice zpracuje 0,5 ml roztoku 4N hydroxidu sodného, 1 ml methanolu a 4 ml dioxanu. Štěpný roztok se neutralizuje a zpracuje se obvyklým způsobem a získá se kyselina 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino)-3-(4'-chorbifenyl-4-yl)propionová.

Trifluoracetát kyseliny 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino)-3-(4'-chorbifenyl-4-yl)propionové se

získá preparativní HPLC, RT 9,81 min, FAB-MS (M+H)⁺ 535.

Příklad 2

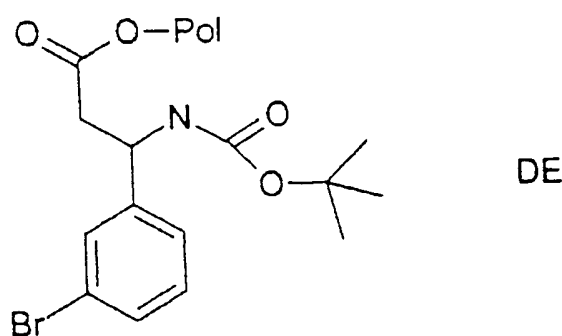
Obdobně jako podle příkladu 1, se nechá reagovat pryskyřice "AB" s kyselinou 3-chlor-4-fluorfenylboritou, pak s Fmoc chráněným glycinem a s kyselinou 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butanovou. Získá se kyselina 3-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino}-3-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)propionová.

Trifluracetát kyseliny 3-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino}-3-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)propionové se získá preparativní HPLC, RT 8,91 min, FAB-MS M+H)⁺ 552.

Obdobně jako podle příkladu 1, se nechá reagovat pryskyřice "AB" s kyselinou 3-fluorfenylboritou, pak s Fmoc chráněným glycinem a s kyselinou 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butanovou. Získá se kyselina 3-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino}-3-(3'-fluorbifenyl-4-yl)propionová. Trifluoracetát kyseliny 3-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]-acetylamino}-3-(3'-fluorbifenyl-4-yl)propionové se získá preparativní HPLC, RT 9,65 min, FAB-MS (M+H)⁺ 518.

Příklad 3

Obdobně jako podle příkladu 1, se nechá reagovat pryskyřice "DE" [připravená reakcí kyseliny 3-(3-bromfenyl)-3-terc-butoxykarbonylamino]propionové s polystyrenem A OH v pevné fázi (Rapp, item No. HA 1 400 00)



s kyselinou 3-chlor-4-fluorfenylboritou, pak s Fmoc chráněným glycinem a s kyselinou 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butanovou. Získá se kyselina 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylaminolacetylamin]-3-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-3-yl)propionová. Trifluoracetát kyseliny 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylaminolacetylamin]-3-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)propionové se získá preparativní HPLC.

Obdobně jako podle příkladu 1, se nechá reagovat pryskyřice "DE" s kyselinou 3-fluorfenylboritou, pak s Fmoc chráněným glycinem a s kyselinou 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butanovou. Získá se kyselina 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylaminolacetylamin]-3-(3'-fluorbifenyl-3-yl)propionová. Trifluoracetát kyseliny 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylaminolacetylamin]-3-(3'-fluorbifenyl-4-yl)propionové se získá preparativní HPLC.

Příklad 4

Obdobně jako podle příkladu 1, se nechá reagovat pryskyřice "AB" s kyselinou 4-ethoxyfenylboritou, pak s Fmoc chráněným glycinem a s kyselinou 4-(1H-imidazol-2-ylamino)butanovou. Získá se kyselina 3-(4'-ethoxybifenyl-4-yl)-3-(2-[4-(1H-imidazol-2-ylamino)butyrylaminolacetylamin]propionová. Trifluoracetát kyseliny 3-(4'-ethoxybifenyl-4-yl)-3-(2-[4-(1H-imidazol-2-ylamino)butyrylaminolacetylamin]propionové se získá preparativní HPLC.

Obdobně jako podle příkladu 1. se nechá reagovat pryskyřice "AB" s kyselinou 3-kyanofenylboritou, pak s Fmoc chráněným glycinem a s kyselinou 4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)-butanovou. Získá se kyselina 3-(3'-kyanobifenyl-4-yl)-3-{2-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino}-propionová.

Trifluoracetát kyseliny 3-(3'-kyanobifenyl-4-yl)-3-{2-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino}propionové se získá preparativní HPLC.

Obdobně jako podle příkladu 1. se nechá reagovat pryskyřice "AB" s kyselinou 4-chlorfenylboritou, pak s Fmoc chráněným glycinem a s kyselinou 4-(4,5-dihydro-5-oxo-1H-imidazol-2-ylamino)butanovou. Získá se kyselina 3-(4'-chlorbifenyl-4-yl)-3-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino}propionová.

Trifluoracetát kyseliny 3-(4'-chlorbifenyl-4-yl)-3-{2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino}propionové se získá preparativní HPLC.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky:

Příklad A. Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 l dvakrát destilované vody se nastaví Zn kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních ampulek, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampulky uzavřou. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B. Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecitinu a 1400 g kakového másla, vlije se do formiček a nechá se vychladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg ú-

činné látky.

Příklad C. Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné sloučeniny obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku je možno používat jakožto očních kapek.

Příklad D. Mast

500 mg účinné látky obecného vzorce I se smísí s 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

Příklad E. Tablety

Ze směsi 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se obvyklým způsobem vylisují tablety, tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F. Dražé

Obdobně jako podle příkladu E se vylisují tablety, které se pak obvyklým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G. Kapsle

O sobě známým způsobem se plní do kapslí z tvrdé želatiny 2 kg účinné látky obecného vzorce I tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad H. Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 l dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje a plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampule uzavřou. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad I

Inhalační sprej

Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Průmyslová využitelnost

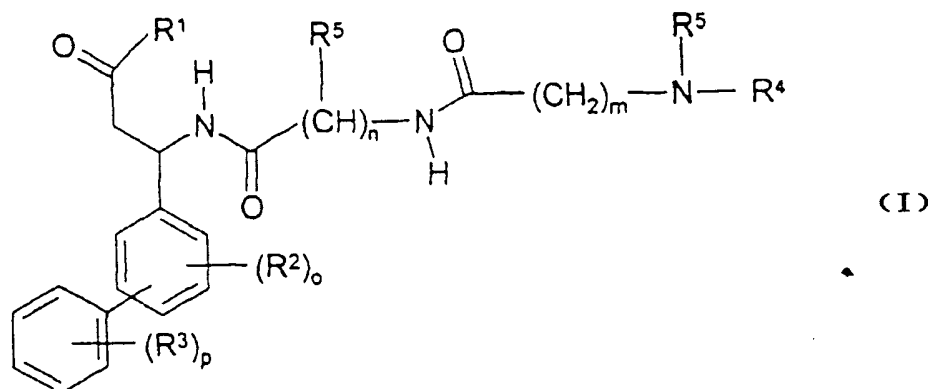
Deriváty bifenyly a jeho farmaceuticky přijatelné soli jsou jakožto inhibitory integrinu vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení trombóz, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerózy, zánětů, nádorů, osteoporózy, infekcí, reumatické artritidy, diabetické retinopatie a restenózy po angioplastii a patologických procesů udržovaných nebo šířených angiogenezí.

05.03.03

2003-641

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát bifenylu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 skupinu OR nebo $N(R)_2$,

R atom vodíku, skupinu A, cykloalkylovou, Ar, arylalkylovou nebo Pol,

R^2, R^3 , na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, Hal, NO_2 , OR, $N(R)_2$, CN, CO-R, SO_3R , SO_2R , $NH-C(O)A$ nebo SR,

R^4 monocyklickou nebo bicyklickou aromatickou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku, popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou atomem Hal, skupinou R, OR, CN, $N(R^5)_2$ nebo NO_2 , s výjimkou skupiny pyridinové, pyridazinové, pyrimidinové, pyrazinové, 1,3,5-, 1,2,4- a 1,2,3-triazinové a tetrazinové skupiny,

R^5 atom vodíku nebo skupinu A,

R^6 Hal nebo skupinu NO_2 ,

A alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, popřípadě monosubstituovanou nebo polysubstituovanou skupinou

05.03.03

R⁶ a/nebo jejíž alkylový uhlíkový řetězec je popřípadě přerušen atomem kyslíku,

Ar nesubstituovanou nebo monosubstituovanou, disubstituovanou nebo trisubstituovanou arylovou skupinu,

cykloalkyl cykloalkylovou skupinu se 3 až 15 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

Pol pevnou fází prostou koncové funkční skupiny,

m, n vždy na sobě nezávisle 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

o 1, 2, 3 nebo 4,

p 1, 2, 3, 4 nebo 5,

a jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty.

2. Derivát bifenyly podle nároku 1 obecného vzorce I volený ze souboru zahrnujícího

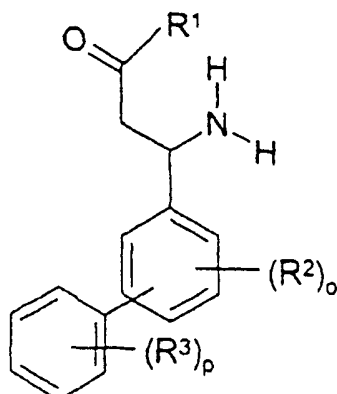
- a) 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino)-3-(4'-chlorbifenyl-4-yl)propionovou kyselinu,
- b) 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino)-3-(3'-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)propionovou kyselinu,
- c) 3-(2-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)butyrylamino]acetylamino)-3-(3'-fluorbifenyl-4-yl)propionovou kyselinu,

a jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty.

3. Způsob přípravy derivátu bifenyly podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a jeho solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) sloučenina obecného vzorce II

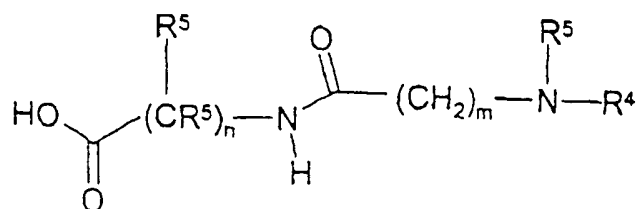
06.03.03



(II)

kde R, R¹, R², R³, o a p má u obecného vzorce I uvedený význam avšak R neznámá atom vodíku a volné hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny jakožto substituenty skupiny R² nebo R³ jsou chráněny chránicími skupinami,

se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

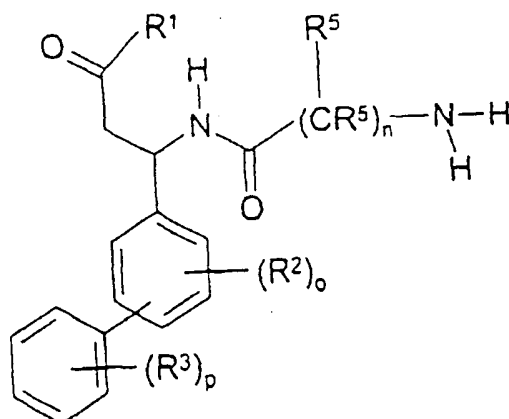


(III)

kde R⁴, R⁵, m a n mají u obecného vzorce I uvedený význam, a popřípadě se skupina R, neznámající atom vodíku, převádí na skupinu R znamenající atom vodíku a chránicí skupiny ze substituentu skupiny R² a/nebo R³ se odstraní,

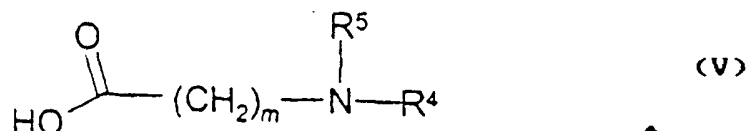
nebo

b) sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

kde R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 n , o a p mají u obecného vzorce I uvedený význam avšak R neznamená atom vodíku, a volné hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny jakožto substituenty skupiny R^2 nebo R^3 jsou chráněny chránícími skupinami, se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce V



kde R^4 , R^5 a m mají u obecného vzorce I uvedený význam, a popřípadě se skupina R , neznamenající atom vodíku převádí na skupinu R znamenající atom vodíku a chránící skupiny ze substituentu skupiny R^2 nebo R^3 se odstraní,

nebo

- c) ve sloučenině obecného vzorce I se jedna nebo několik skupin R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a/nebo R^5 převádí na jinou skupinu R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a/nebo R^5 například tím, že
- vii) alkyluje se hydroxylová skupina,
 - viii) hydrolyzuje se esterová skupina za získání karboxylové skupiny,
 - ix) esterifikuje se karboxylová skupina,
 - x) alkyluje se aminoskupina,
 - xi) reakcí arylbromidu nebo aryljodidu s boritými kyselinami kopulací, kterou popsal Suzuki, se získají odpovídající kopulační produkty,
 - xii) acyluje se aminoskupina

a/nebo se převádí zásada nebo kyselina obecného vzorce I na svoji sůl nebo solvát.

4. Derivát bifenyly podle nároku 1 obecného vzorce I a

jeho fyziologicky přijatelné soli nebo solváty jakožto farmaceuticky účinné sloučeniny.

5. Derivát bifenyly podle nároku 1 obecného vzorce I a jeho fyziologicky přijatelné soli nebo solváty jakožto inhibitory integrinu.

6. Derivát bifenyly podle nároku 1 obecného vzorce I a jeho fyziologicky přijatelné soli nebo solváty pro ošetřování nemocí.

7. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu podle nároku 1 obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky vhodné soli nebo solváty.

8. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí nebo solvátů pro výrobu léčiv.

9. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí nebo solvátů pro výrobu léčiv pro léčení trombóz, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerózy, zánětů, nádorů, osteoporózy, infekcí, reumatické artritidy, diabetické retinopatie a restenózy po angioplastii.

10. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí nebo solvátů pro výrobu léčiv pro léčení patologických procesů udržovaných nebo šířených angiogenezí.